Année 2018/2019 N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Kévin JANOT

Né le 13 juin 1989 à ORLEANS (45)

Analyse IRM de thrombi impliqués dans l'AVC ischémique

Discipline : Radiologie et Imagerie médicale

Présentée et soutenue publiquement le **vendredi 5 avril 2019** devant un jury composé de :

Président du Jury :
Professeur Frédéric PATAT, Biophysique et médecine nucléaire, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :
Professeur Laurent BRUNEREAU, Radiologie et imagerie médicale, Faculté de Médecine - Tours
Professeur Jean-Philippe COTTIER, Radiologie et imagerie médicale, Faculté de Médecine - Tours
Professeur Denis HERBRETEAU, Radiologie et imagerie médicale, Faculté de Médecine - Tours
Docteur Marie GAUDRON, Neurologie, PH, CHU - Tours

Directeur de thèse :
Docteur Ana Paula NARATA, Radiologie et imagerie médicale, PH, CHU - Tours

Résumé

Introduction

L'objectif de notre travail était d'étudier le signal IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) de caillots sanguins afin de déterminer s'il était possible d'estimer leurs concentrations en hématies.

Matériel et Méthodes

Dans un premier temps, une étude in vitro analysant le signal IRM de caillots de compositions prédéterminées sur une IRM 3 Tesla a été réalisée. Les caillots étaient fixés dans une gélatine ayant un signal proche de celui du cerveau humain. Pour estimer la concentration en hématies, un ratio d'intensité de signal (RIS) était calculé pour chaque caillot sur plusieurs séquences IRM selon la formule suivante : RIS = signal moyen caillot / signal moyen gélatine. Dans un second temps, les RIS de caillots responsables d'AVC ischémique aigu ont été mesurés sur des IRM cérébrales de patients pris en charge pour thrombectomie cérébrale. Les taux d'hématies obtenus par estimation IRM étaient comparés aux résultats de l'analyse histologique des caillots.

Résultats

Les résultats de l'étude in vitro indiquaient qu'il était possible d'estimer la concentration en hématies des caillots grâce aux RIS mesurés sur les séquences T2FLAIR, SWI et T2EG. La combinaison du signal moyen mesuré sur ces 3 séquences permettait une bonne estimation par comparaison avec l'analyse histologique. Ces résultats ont été confirmés sur l'analyse de 22 IRM cérébrales de patients.

Conclusion

La mesure du signal moyen des caillots responsables d'occlusions intracrâniennes sur les séquences T2GRE, SWI et T2FLAIR permet une bonne estimation de leur concentration en hématies.

Mots clés : imagerie par résonance magnétique (IRM), thrombus, accident vasculaire cérébral (AVC), thrombectomie mécanique

Abstract

Introduction

The aim of our study was to analyze the MRI (magnetic resonance imaging) signal of blood clots to determine if it is possible to estimate red blood cells (RBC) concentration.

Methods

The first step consisted in studying the signal of clots with predetermined components using a 3 Tesla MRI. The clots were fixed in a gelatin solution with a similar signal than the human grey matter. An index of the MRI signal of each clot was calculated for several sequences according to the following equation: Signal intensity ratio (SIR) = clot signal / gelatin signal. In the second step SIR-MRI was estimated on clots retrieved during thrombectomy procedures performed for patients admitted in our University Hospital. RBC concentration of the retrieved clots was estimated by a biologist.

Results

In vitro experiment showed that it is possible to estimate RBC concentrations of clots using their SIR measured on T2FLAIR, SWI, T2GRE sequences. The combination of SIR extracted from these 3 sequences allowed a better erythrocyte estimation. These results were also found with 22 patients'MRI and confirmed by histological analysis.

Conclusion

Mean signal intensity of occlusive clots implicated in stroke on T2FLAIR, SWI and T2GRE sequences allows to make an indirect estimation of erythrocyte concentrations of the clots.

Keywords: magnetic resonance imaging (MRI), thrombus, stroke, mechanical thrombectomy

Remerciements

A Monsieur le Professeur Frédéric Patat, président du jury

Vous me faîtes l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon profond respect. Je vous remercie de l'intérêt porté à mon travail.

A Monsieur le Professeur Laurent Brunereau,

Vous me faîtes l'honneur de juger ce travail. Merci pour votre confiance, votre disponibilité et votre écoute.

A Monsieur le Professeur Jean-Philippe Cottier,

Merci pour votre aide dans ce travail. Votre passion pour les neurosciences et vos qualités pédagogiques sont une grande source d'inspiration pour moi.

A Monsieur le Professeur Denis Herbreteau,

Je vous remercie de m'avoir fait découvrir la neuroradiologie interventionnelle. Vos compétences, votre parcours sans oublier votre sens de l'humour sont un exemple pour moi. Je suis honoré de pouvoir continuer à travailler à vos côtés.

A Madame le Docteur Ana-Paula Narata, directrice de thèse

Merci de m'avoir confié ce projet. Votre habilité technique, votre rigueur et votre détermination sont un modèle pour les plus jeunes.

A Madame le Docteur Marie Gaudron-Assor,

Vous avez si gentiment et spontanément accepté de participer à ce jury. J'espère que nos deux services continueront de collaborer.

Un grand merci au service d'anatomo-pathologie de l'hôpital Bretonneau et en particulier au **Professeur Gaëlle Fromont et à Roseline Guibon** pour leur aide précieuse dans l'analyse des caillots.

A Laurent Barantin et à Isabelle, merci de m'avoir accueilli au laboratoire INSERM et accompagné dans toutes les étapes de ce travail. Un grand merci à **Tiago** pour l'analyse des données.

Un grand merci à toute **l'équipe de neuroradiologie interventionnelle du CHRU de Tours**. Ce travail n'aurait pas été possible sans votre aide. Je suis ravi de venir travailler à vos côtés.

A Clara, merci d'avoir donné de ton temps pour la relecture des examens.

A Richard Bibi, merci pour ta bienveillance. Ta motivation, ta gentillesse et ta bonne humeur quotidiennes sont un modèle pour moi. Je suis heureux de poursuivre ma formation à tes côtés.

A Julien, Nicolas et Anne, **et à toute l'équipe de vasculaire de Trousseau**, merci de m'avoir accueilli pour mes 6 derniers mois d'internat. J'ai hâte de vous retrouver dans le GHT.

A Aurélie, Mireille et Odile, merci pour votre soutien et votre gentillesse.

A Monsieur le Professeur Charbel Mounayer, merci de m'avoir accueilli pendant 6 mois dans votre service. Merci pour le temps que vous consacrez à la formation des jeunes neuroradiologues. Merci pour votre écoute et vos précieux conseils.

A Aymeric Rouchaud, mon « grand frère » de NRI, merci pour ton soutien permanent. Ta réussite et ta simplicité sont un modèle pour moi. A nos projets en cours et à tous ceux à venir.

A Jean-Gabriel Mozziconacci, merci de vous être si bien occupé de moi pendant mon semestre à Bourges. Je suis heureux que nous restions en contact.

Au Professeur Patrick François, merci pour vos précieux conseils et votre écoute. Votre motivation, votre capacité à fédérer, et votre détermination sont un modèle pour moi depuis l'externat.

Aux Professeurs Stéphane Velut et Christophe Destrieux, merci pour votre enseignement de l'anatomie. Vous avez éveillé en moi une véritable passion pour cette discipline.

A Gérald, Jean Paul et Jacques, merci de m'avoir ouvert les portes du laboratoire d'anatomie (parfois jusque très tard…)

A mes cointernes, **A Basile**, je suis ravi de t'avoir rencontré. A tous nos projets en cours et à venir ! Vive le JENI. **A Pauline**, merci pour ta bonne humeur, les stages étaient plus sympas à tes côtés.

A toutes les équipes des services de radiologie de Bourges, d'Orléans, du GIM et de Trousseau, de neurochirurgie et de neuroradiologie de Limoges et de la FOR, merci pour tout ce que vous m'avez apporté et qui font de moi le médecin que je suis aujourd'hui.

A Louis-Marie, merci pour ton imagination débordante et tes idées. Hâte de collaborer avec toi dès ton retour en Touraine.

A François, ça a été un réel plaisir de te rencontrer. Merci pour cette année de Master. L'équipe de Grenoble a de la chance de t'avoir à ses côtés.

A Pierre, Louis et Willy, merci pour ce chemin parcouru ensemble : du tour de France à vélo aux randonnées dans les vignobles ; vous avez rendu toutes ces années sur les bancs de la fac moins pénibles.

Aux jojos, merci pour tous ces moments passés ensemble. **A Walid**, merci d'être à mes côtés depuis ce premier jour de tutorat !

A Isabelle, Aude, Pascal et Benoit, à tous ces bons week-ends passés dans le Berry et en Bretagne, je suis heureux de faire partie de votre famille.

A mes grands-parents, **oncles et tantes**, merci pour votre soutien de la première à la dernière année.

A mes parents et à ma sœur, merci pour votre amour depuis le premier jour. J'espère réussir à construire un foyer aussi aimant que le vôtre.

A Claire, la femme de ma vie. Merci d'être à mes côtés chaque matin. Je t'aime plus que tout. A ce bébé d'amour à venir.

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Pr Henri MARRET

ASSESSEURS
Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Fanny BOBLETER

****

DOYENS HONORAIRES
Pr Emile ARON (†) – *1962-1966*
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - *1966-1972*
Pr André GOUAZE - *1972-1994*
Pr Jean-Claude ROLLAND – *1994-2004*
Pr Dominique PERROTIN – *2004-2014*

PROFESSEURS EMERITES
Pr Daniel ALISON
Pr Philippe ARBEILLE
Pr Catherine BARTHELEMY
Pr Christian BONNARD
Pr Philippe BOUGNOUX
Pr Alain CHANTEPIE
Pr Pierre COSNAY
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr Alain GOUDEAU
Pr Noël HUTEN
Pr Olivier LE FLOCH
Pr Yvon LEBRANCHU
Pr Elisabeth LECA
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ
Pr Gérard LORETTE
Pr Roland QUENTIN
Pr Alain ROBIER
Pr Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES
P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P.BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET - J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTRE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINE – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – J.C. ROLLAND – D. ROYERE - A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis .....Cardiologie
AUPART Michel.....Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique .....Cardiologie
BALLON Nicolas.....Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe .....Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....Pharmacologie clinique
BERNARD Anne .....Cardiologie
BERNARD Louis .....Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle ....Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....Biochimie et biologie moléculaire
BODY Gilles .....Gynécologie et obstétrique
BONNET-BRILHAULT Frédérique .....Physiologie
BRILHAULT Jean.....Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent .....Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....Urologie
BUCHLER Matthias.....Néphrologie
CALAIS Gilles.....Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques.....Parasitologie, mycologie
COLOMBAT Philippe.....Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe.....Neurologie
COTTIER Jean-Philippe .....Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand .....Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe .....Anatomie
DIOT Patrice.....Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan .....Réanimation
FAUCHIER Laurent .....Cardiologie
FAVARD Luc.....Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand .....Gériatrie
FOUQUET Bernard.....Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle .....Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOGA Dominique.....Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUPILLE Philippe .....Rhumatologie
GRUEL Yves.....Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge .....Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....Urologie
HALIMI Jean-Michel.....Thérapeutique
HANKARD Régis.....Pédiatrie
HERAULT Olivier .....Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis .....Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....Biologie cellulaire
LABARTHE François .....Pédiatrie
LAFFON Marc .....Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique .....Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude .....Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent .....Dermato-vénéréologie
MAILLOT François .....Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain .....Pneumologie

MARRET Henri .....Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel .....Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent .....Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain .....Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa .....Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis .....Rhumatologie
ODENT Thierry .....Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi .....Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna .....Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe .....Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles .....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric .....Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique .....Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck .....Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean .....Ophtalmologie
PLANTIER Laurent .....Physiologie
REMERAND Francis .....Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe .....Biologie cellulaire
ROSSET Philippe .....Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel .....Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline .....Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem .....Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab .....Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria .....Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre .....Pédiatrie
TOUTAIN Annick .....Génétique
VAILLANT Loïc .....Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane .....Anatomie
VOURC'H Patrick .....Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé .....Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien .....Soins palliatifs
POTIER Alain .....Médecine Générale
ROBERT Jean .....Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David .....Physiologie
BARBIER Louise .....Chirurgie digestive
BERHOUET Julien .....Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERTRAND Philippe .....Biostat., informatique médical et technologies de communication
BRUNAULT Paul .....Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès .....Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas .....Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie .....Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane .....Biophysique et médecine nucléaire
FAVRAIS Géraldine .....Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie .....Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe .....Néphrologie
GOUILLEUX Valérie .....Immunologie
GUILLON Antoine .....Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie .....Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille .....Immunologie
IVANES Fabrice .....Physiologie
LE GUELLEC Chantal .....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine .....Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste .....Radiologie pédiatrique
PIVER Éric .....Biochimie et biologie moléculaire

REROLLE Camille.....Médecine légale
ROUMY Jérôme.....Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte.....Néphrologie
TERNANT David.....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess.....Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....Neurosciences
BOREL Stéphanie.....Orthophonie
DIBAO-DINA Clarisse.....Médecine Générale
MONJAUZE Cécile.....Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald.....Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

RUIZ Christophe.....Médecine Générale
SAMKO Boris.....Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache.....Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie.....Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves.....Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues.....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe.....Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice.....Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric.....Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
LE PAPE Alain.....Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric.....Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe.....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe.....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William.....Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha.....Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie
DELORE Claire.....Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle.....Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie
LALA Emmanuelle.....Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel.....Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale
BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Table des matières

Résumé **2**

Abstract **3**

Serment d'Hippocrate **11**

Liste des figures et tableaux **13**

Glossaire **15**

I. Introduction **16**
1. Epidémiologie de l'AVC **16**
2. Traitement de l'AVC ischémique **16**
3. Composition du caillot et réponse aux traitements **18**
4. Imagerie à la phase aiguë de l'AVC **20**
5. Objectifs du projet **21**

II. 1ère partie : étude in vitro **22**
1. Matériel et Méthodes **22**
a. Acquisition IRM 23
b. Analyse des données IRM 24
2. Résultats **26**
a. Corrélation entre l'index RIS et le pourcentage d'hématies 26
b. Estimation de la concentration en hématies 26

III. 2ème partie : étude clinique **28**
1. Matériel et Méthodes **28**
a. Comité éthique 28
b. Population d'étude 28
c. Protocole IRM 28
d. Thrombectomie mécanique 30
e. Thrombolyse intraveineuse 30
f. Analyse IRM 30
g. Analyse histologique 32
h. Analyse statistique et estimation de la concentration en hématies 32
2. Résultats **33**
a. Population 33
b. Analyse histologique 34
c. Analyse de l'imagerie 35
d. Corrélation entre histologie et imagerie 36

IV. Discussion **37**
1. Commentaires sur les résultats **37**
2. Limites de l'étude **38**

V. Conclusion **41**

Références bibliographiques **42**

Annexes **46**

Liste des figures et tableaux

Figure 1 : Clichés d'angiographie cérébrale réalisée au cours d'une thrombectomie mécanique.

Figure 2 : Photographie d'un caillot sanguin extrait par thrombectomie mécanique.

Figure 3 : Photographies de caillots.

Figure 4 : Analyse d'un caillot sanguin mixte en microscopie électronique à balayage montrant le maillage de fibrine auquel se mêlent les hématies.

Figure 5 : Visualisation d'un caillot spontanément hyperdense sur un scanner cérébral en contraste spontané (A) responsable d'une occlusion de l'artère cérébrale moyenne droite (B). Ce même caillot était responsable d'un artefact de susceptibilité magnétique en IRM (C).

Figure 6 : Photographie de caillots fixés dans la gélatine de porc.

Figure 7 : Illustration des images IRM des 9 caillots inclus en gélatine pour les différentes séquences d'acquisition.

Figure 8 : Mise en place des régions d'intérêt pour les différents caillots et la gélatine servant de référence.

Figure 9 : Résultats de l'analyse in vitro. Il semble exister une association linéaire entre l'index RIS mesuré sur les séquences SWI (A), T2EG (B) et T2FLAIR (C) et la concentration en hématies des caillots estimée par analyse histologique.

Figure 10 : L'analyse histologique a confirmé les estimations IRM. Le caillot « inconnu » H contenait dans ce cas environ 60% d'hématies, comme la caillot D.

Figure 11 : IRM chez un patient ayant un AVC ischémique aigu sylvien droit.

Figure 12 : Patient souffrant d'un AVC ischémique sylvien gauche avec un thrombus en M1.

Figure 13 : Coupe histologique d'un caillot récupéré après thrombectomie mécanique.

Figure 14 : Diagramme de flux de la population d'étude.

Figure 15 : Analyse histologique de caillots sanguins après coloration à l'HES. Le caillot A est très riche en hématies alors que le caillot B est pauvre en hématies.

Figure 16 : Histogramme représentant la proportion d'hématies et de fibrine de chacun des caillots analysés.

Figure 17 : Diagramme représentant la présence ou l'absence de SVS en fonction de la composition du caillot.

Figure 18 : Représentation graphique de la valeur de l'index RIS sur les séquences IRM T2EG (A) SWI (B) et T2FLAIR (C) en fonction de la composition des caillots estimée en histologie.

Figure 19 : Figure représentant la concordance entre la concentration en hématies des caillots estimée en histologie et en IRM par la méthode de « random forest » sur les séquences T2EG, SWI et FLAIR.

Tableau 1 : Résumé des concentrations en hématies des différents caillots. Le caillot H est un caillot dont la concentration en hématies est inconnue.

Tableau 2 : Comparaison de 4 méthodes d'analyse multivariée pour l'estimation de la concentration en hématies d'un caillot inconnu. Ici les différentes estimations varient de 59,9% à 64,7%.

Tableau 3 : Comparaison des moyennes des index RIS des caillots rouges et blancs sur les séquences T2EG, SWI et FLAIR.

Glossaire

ADC = Apparent Diffusion Coefficient

AVC = Accident Vasculaire Cérébral

CHRU = Centre Hospitalier Régional Universitaire

CNIL = Comité National de l'Informatique et des Libertés

DPP = Dossier patient partagé

DS = Déviation standard

DWI = Diffusion Weighted Imaging

HAS = Haute Autorité de Santé

HES = Hématoxyline Eosine Safran

IRM = Imagerie par résonance magnétique

NEJM = New England Journal of Medicine

PACS = Picture archiving and communication system

RIS = Ratio d'intensité de signal

rt-PA = recombinant tissue Plasminogen Activator

SVS = susceptibility vessel sign

SWI = Susceptibility Weighted Imaging

T2EG= T2 Echo de Gradient

T2 FLAIR = T2 Fluid Attenuated Inversion Recovery

TICI = Thrombosis in cerebral infarction criteria

TOF = Time of flight

I. Introduction

1. Epidémiologie de l'AVC

Un accident vasculaire cérébral (AVC) résulte de l'interruption de la circulation sanguine dans le cerveau, par rupture du vaisseau ou son obstruction par un caillot. L'apport en oxygène et en nutriments est alors stoppé, ce qui endommage les tissus cérébraux.[1] En France, 130 000 personnes sont victimes d'un AVC chaque année (soit une personne toutes les 4 minutes) et parmi elles 40 000 décèderont des conséquences de cet accident. L'AVC est la première cause de handicap acquis non traumatique et la deuxième cause de démence derrière la maladie d'Alzheimer, ce qui en fait un problème de santé publique.[2]

2. Traitement de l'AVC ischémique

En 1995, l'étude NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) révolutionnait le traitement des AVC ischémiques aigus en mettant en évidence l'efficacité de la lyse chimique des caillots par un traitement fibrinolytique intraveineux (IV), le recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA).[3] Initialement restreinte aux 3 premières heures de prise en charge, la fenêtre thérapeutique de la thrombolyse a pu être étendue à 4h30 suite aux résultats de l'étude ECASSIII.[4] Le principal risque de ce traitement est la transformation hémorragique du territoire infarci. En 2006, l'étude PROACTII démontrait l'intérêt clinique de l'injection intra-artérielle du fibrinolytique au contact du caillot sanguin jusqu'à 6 heures après le début des symptômes.[5] Malgré un bénéfice clinique démontré, il existe un grand nombre de contre-indications à l'injection IV de rt-PA et l'efficacité de la thrombolyse reste limitée en cas d'occlusion de gros troncs artériels.[6]

Il a fallu attendre janvier 2015 pour que 5 études publiées successivement dans le New England Journal of Medicine (NEJM) rapportent un bénéfice de la thrombectomie mécanique en association avec la thrombolyse IV dans la prise en charge de l'AVC ischémique aigu comparativement à la thrombolyse intraveineuse seule *(figure 1)*.[7–11] L'étude randomisée française THRACE publiée un an plus tard confirmait ces bons résultats.[12] La thrombectomie cérébrale permet une extraction mécanique du thrombus dont le but est de permettre une revascularisation rapide des gros troncs tout en diminuant le risque hémorragique *(figure 2)*. Cette technique peut être réalisée seule ou en association avec la lyse chimique du caillot. Initialement restreinte au 6 premières heures depuis le début des symptômes, 2 essais randomisés publiés en 2018 ont mis en évidence l'intérêt clinique d'étendre la fenêtre thérapeutique en cas de mismatch radiologique persistant sur les imageries de

perfusion.[13,14] Cette technique permet pour la première fois un accès direct au thrombus et donc son analyse.

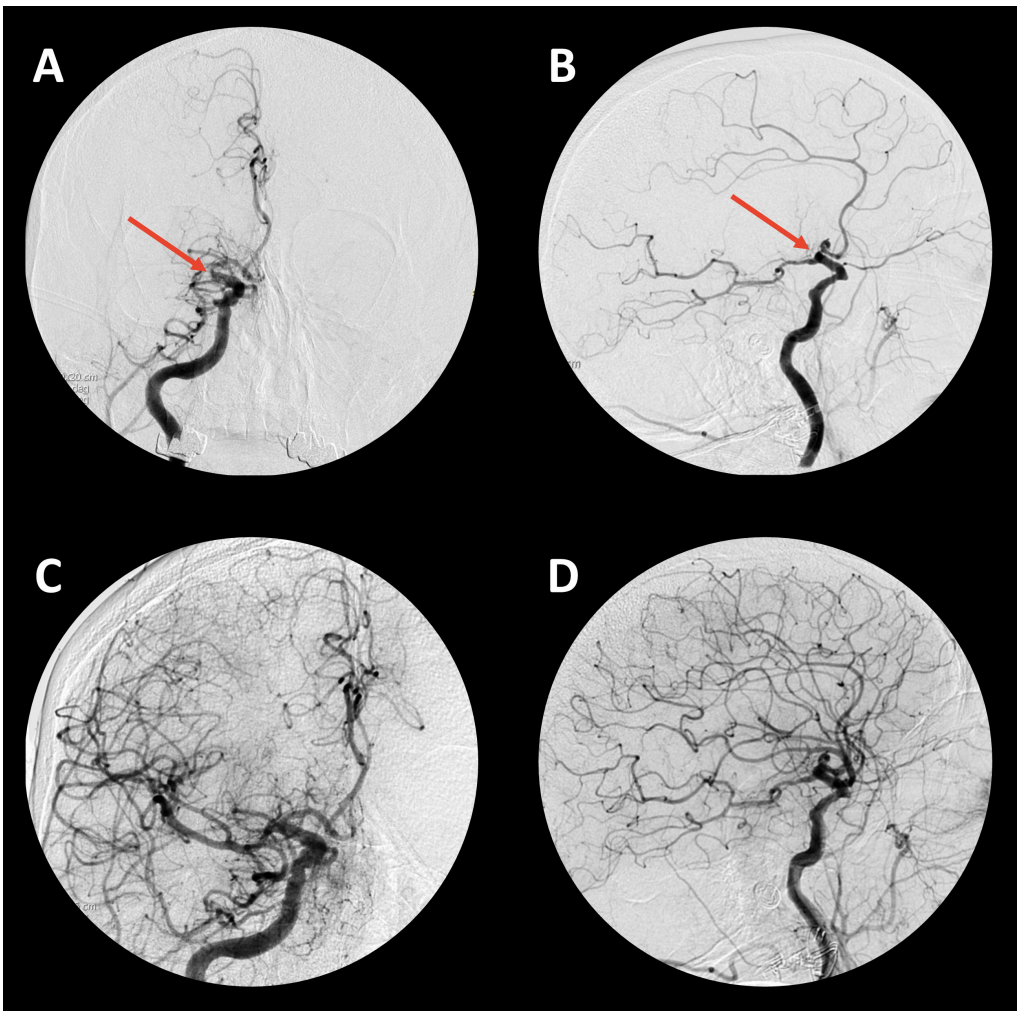

Figure 1 : Clichés d'angiographie cérébrale réalisée au cours d'une thrombectomie mécanique. AVC ischémique en rapport avec l'occlusion proximale de l'artère cérébrale moyenne droite (images A & B ; flèche rouge). La thrombectomie a permis une recanalisation complète du territoire sylvien droit (images C & D).
A = cliché de face réalisé avant thrombectomie ; B = cliché de profil réalisé avant thrombectomie ; C = cliché de face réalisé après thrombectomie ; D = cliché de profil réalisé après thrombectomie.

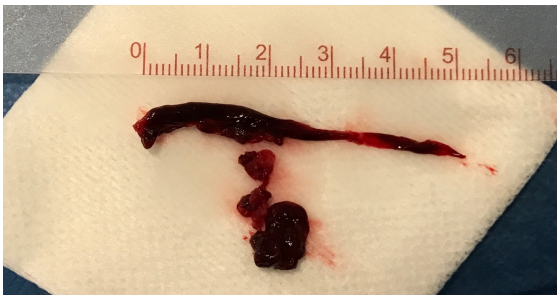

Figure 2 : Photographie d'un caillot sanguin extrait par thrombectomie mécanique.

3. Composition du caillot et réponse aux traitements

Les premières études histologiques réalisées sur des thrombi intracrâniens datent de 2006 et ont montré que les caillots étaient principalement composés de fibrine, de plaquettes et d'hématies dans des proportions variables *(figure 3)*.[15,16] La composition des caillots et en particulier le ratio fibrine/hématies modifie la conformation 3D du caillot et ses propriétés mécaniques *(figure 4).* Les caillots riches en fibrine (caillots blancs) seraient plus rigides et plus élastiques que les caillots riches en hématies (caillots rouges) plus mous et plus friables.[17–19] Cette variabilité conformationnelle serait responsable d'une sensibilité différente aux traitements thrombolytiques et d'une interaction différente avec les dispositifs de thrombectomies.[20–22] Certaines études chez l'animal supposent que les thrombi-blancs sont plus résistants au rt-PA que les thrombi rouges et qu'ils s'intègrent moins rapidement aux mailles des stent-retrievers, dispositif utilisé lors de la thrombectomie mécanique. Ce constat a aussi été confirmé dans une étude clinique publiée récemment avec une meilleure évolution clinique en cas d'occlusion artérielle par un caillot riche en hématies. [23–25] Ces découvertes récentes laissent supposer que si l'on parvenait à préciser la nature du caillot occlusif avant le traitement, la prise en charge du patient pourrait être mieux adaptée.

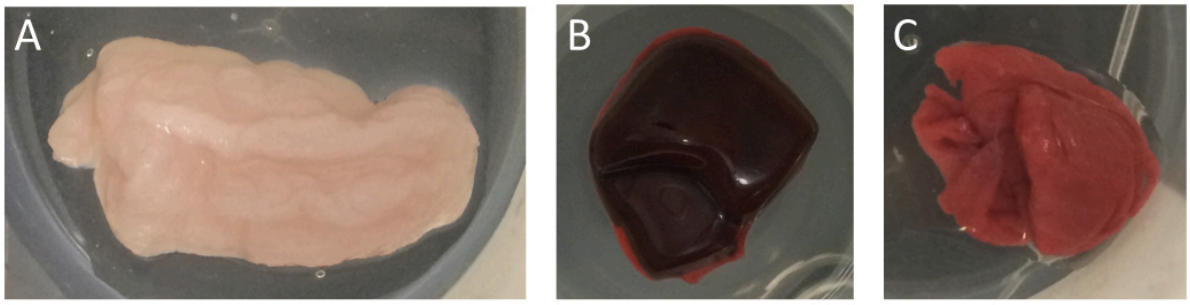

Figure 3 : Photographies de caillots.
A = caillot « blanc » riche en fibrine et en plaquettes ; B = caillot « rouge » riche en hématies ; C = caillot « mixte ».

Figure 4 : Analyse d'un caillot sanguin mixte en microscopie électronique à balayage montrant le maillage de fibrine auquel se mêlent les hématies.

4. Imagerie à la phase aiguë de l'AVC

Selon les recommandations de la Haute autorité de Santé (HAS), tous les patients admis pour une suspicion d'AVC aigu doivent avoir une imagerie cérébrale avant traitement, à la recherche d'un saignement intracrânien pouvant contre-indiquer la thrombolyse.[2] La détection d'une occlusion artérielle proximale permet également de poser l'indication de thrombectomie mécanique. Deux modalités d'imagerie sont disponibles et adaptées à cette indication : le scanner X ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale. L'IRM présente l'avantage d'une sensibilité plus précoce dans la détection des ischémies cérébrales que le scanner, notamment pour la fosse postérieure.[2] On peut alors imaginer par extension que l'imagerie initiale du patient pourrait nous permettre de caractériser la nature du caillot occlusif. Plusieurs travaux ont déjà étudié la corrélation entre l'imagerie et la composition histologique du caillot. Liebeskind et Niesten ont analysé le profil d'absorption des différents types de caillots au scanner et mis évidence une corrélation entre le type de caillot et sa densité mesurée en unités Hounsfield : plus le caillot est riche en globules rouges et plus sa densité est élevée.[16,26] Il a fallu attendre 2004 pour que *Rovira et al.* rapportent que la présence d'un artefact de susceptibilité magnétique au niveau d'un vaisseau intracrânien pourrait être en rapport avec la présence d'un caillot sanguin.[27] Ce n'est qu'en 2011 que *Liebeskind et al.* ont montré que cet artefact était lié aux hématies contenues dans le caillot (*figure 5*).[16] Cet artefact est en effet lié à la perturbation du champ magnétique local de desoxyhémoglobine qui est paramagnétique. [28,29] A ce jour, la présence de cet artefact a largement été étudiée mais sans jamais permettre de quantifier le pourcentage d'hématies contenu dans le caillot. [30–34]

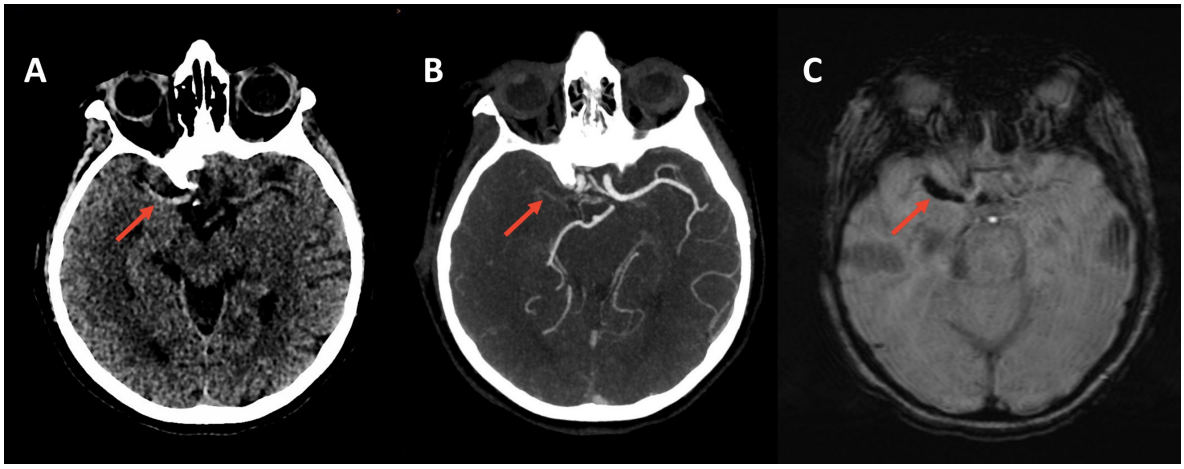

Figure 5 : Visualisation d'un caillot spontanément hyperdense sur un scanner cérébral en contraste spontané (A) responsable d'une occlusion de l'artère cérébrale moyenne droite (B). Ce même caillot était responsable d'un artefact de susceptibilité magnétique en IRM (C).

5. Objectifs du projet

Nous avons lancé le projet « Clot » en 2016. L'objectif de ce projet était de déterminer s'il existait une corrélation entre le signal IRM des caillots sanguins sur un protocole IRM réalisé en routine clinique en cas de suspicion d'AVC ischémique et sa concentration en hématies. Ce projet était composé de 2 parties :

- La première partie a été réalisée au cours de mon master 2 et a concerné l'analyse IRM in vitro de caillots sanguins fabriqués en laboratoire. Cette étape avait pour but de mettre au point une méthode simple visant à estimer la concentration en hématies de caillots sanguins grâce aux séquences IRM T2EG, SWI et T2FLAIR.
- La deuxième partie avait pour objectif d'étudier l'applicabilité clinique de l'analyse IRM de la nature des caillots chez des patients pris en charge pour AVC ischémique aigu au CHRU en confrontant les IRM aux données histologiques des caillots obtenus par thrombectomie mécanique.

II. 1ère partie : étude in vitro

1. Matériel et Méthodes

Le laboratoire de la société Neuravi Ltd (Galway, Ireland), partenaire industriel de cette étude a mis au point une méthode de fabrication de caillots sanguins à partir de sang de brebis. [35] Le modèle ovin est en effet reconnu pour avoir des propriétés de coagulation proches de l'être humain.[36] Ce laboratoire nous a fourni 8 caillots de compositions prédéterminées et 1 caillot de composition inconnue afin de nous permettre de mettre au point une méthode visant à estimer la concentration en hématies des caillots à l'aide de séquences IRM utilisées en pratique clinique (*tableau 1*).

Caillot	%hématies	Caillot	%hématies
A	91%	**F**	60%
B	99%	**G**	0%
D	62%	**I**	54%
E	35%	**J**	23%
H = ?			

Tableau 1 : Résumé des concentrations en hématies des différents caillots. Le caillot H est un caillot dont la concentration en hématies est inconnue.

Neuf caillots ont été fixés dans de la gélatine de porc afin de rester parfaitement immobiles pendant les acquisitions IRM *(figure 6)*. Nous avons fabriqué une gélatine présentant les mêmes paramètres T1 et T2 que la substance grise cérébrale afin que son signal soit le même que celui du cerveau. Pour cela, nous avons ajouté des ions manganèses dans la solution de préparation de la gélatine et mesuré les temps de relaxation T1 et T2 de la gélatine sur des cartographies.

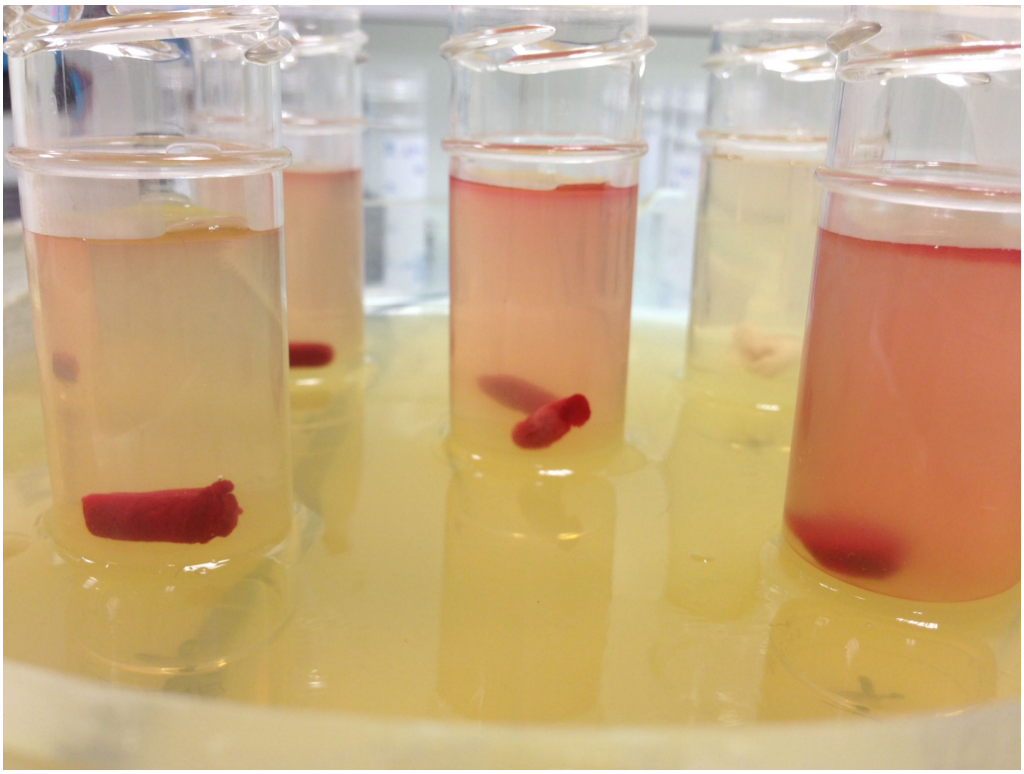

Figure 6 : Photographie de caillots fixés dans la gélatine de porc.

a. Acquisition IRM

Les acquisitions ont été réalisées sur une IRM 3 Tesla Siemens (Verio, Siemens MRB17, Erlangen, Germany) avec l'antenne « tête » 12 canaux utilisée pour les IRM cérébrales. Les séquences suivantes ont été réalisées : 3DT1, T2 écho de gradient (T2EG), Susceptibility Weighted Imaging (SWI), T2 Fluid Attenuated Inversion Recovery (T2FLAIR), Diffusion Weighted Imaging (DWI) avec cartographie du coefficient apparent de diffusion (ADC) *(figure 7).* La séquence 3DT1, non réalisée dans les protocoles IRM chez les patients suspects d'AVC, nous a permis, du fait de sa bonne résolution spatiale, de vérifier le bon positionnement des coupes au sein des caillots.

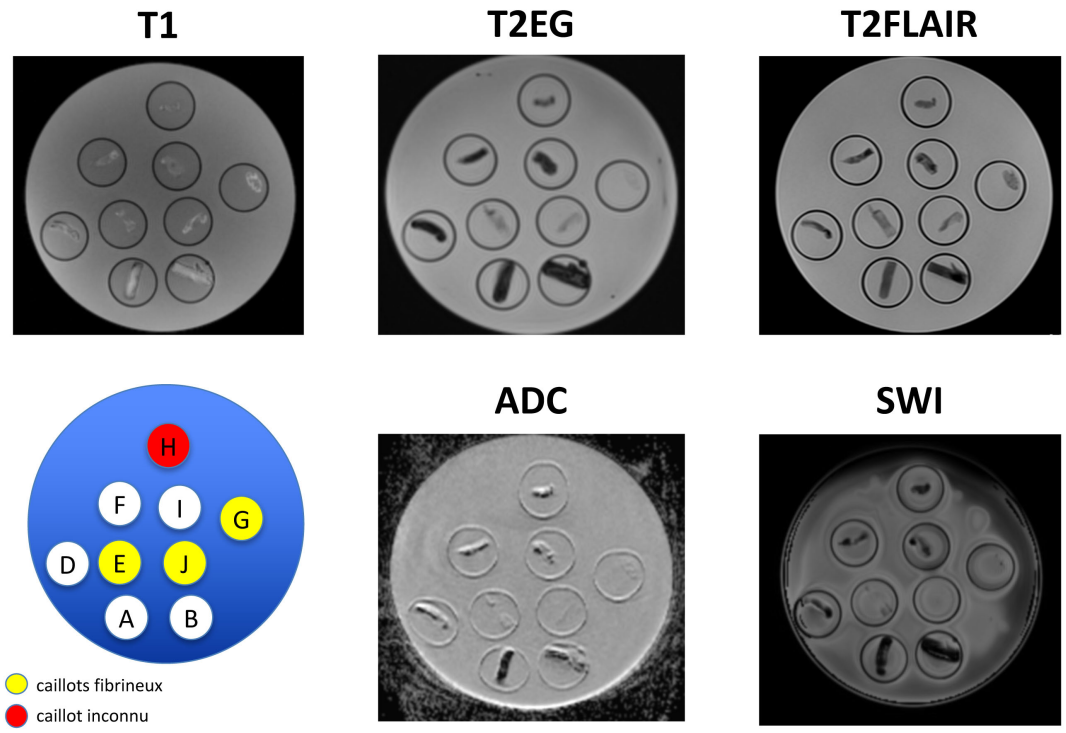

Figure 7 : Illustration des images IRM des 9 caillots inclus en gélatine pour les différentes séquences d'acquisition (8 caillots avaient une composition connue et 1 caillot était inconnu).

b. Analyse des données IRM

Contrairement au scanner qui représente les profils d'absorption des différents tissus en niveaux de gris grâce à l'échelle de Hounsfield invariable d'un examen à un autre, l'IRM code ses images en intensité de signal. Cependant, le signal représenté varie d'un examen à l'autre et même d'une séquence à une autre. Sa valeur absolue n'a donc aucune valeur et l'intensité de signal mesurée dans le caillot n'est pas généralisable. Nous avons pour cela imaginé un index relatif. En neuroradiologie, le plus classique est de se référer à la substance grise du cerveau. Dans notre étude, c'est la gélatine qui a été choisie comme référence. Deux neuroradiologues (KJ et APN) ont analysé les données à l'aide du logiciel Osirix (version 8.5 ; http://www.osirix-viewer.com) *(figure 8).* Un index a été calculé pour chaque caillot, dans chaque séquence, selon la formule suivante :

$$RIS = \frac{Intensité\ de\ signal\ caillot}{Intensité\ de\ signal\ gélatine}$$

Avec :

- ***RIS*** = ratio d'intensité de signal

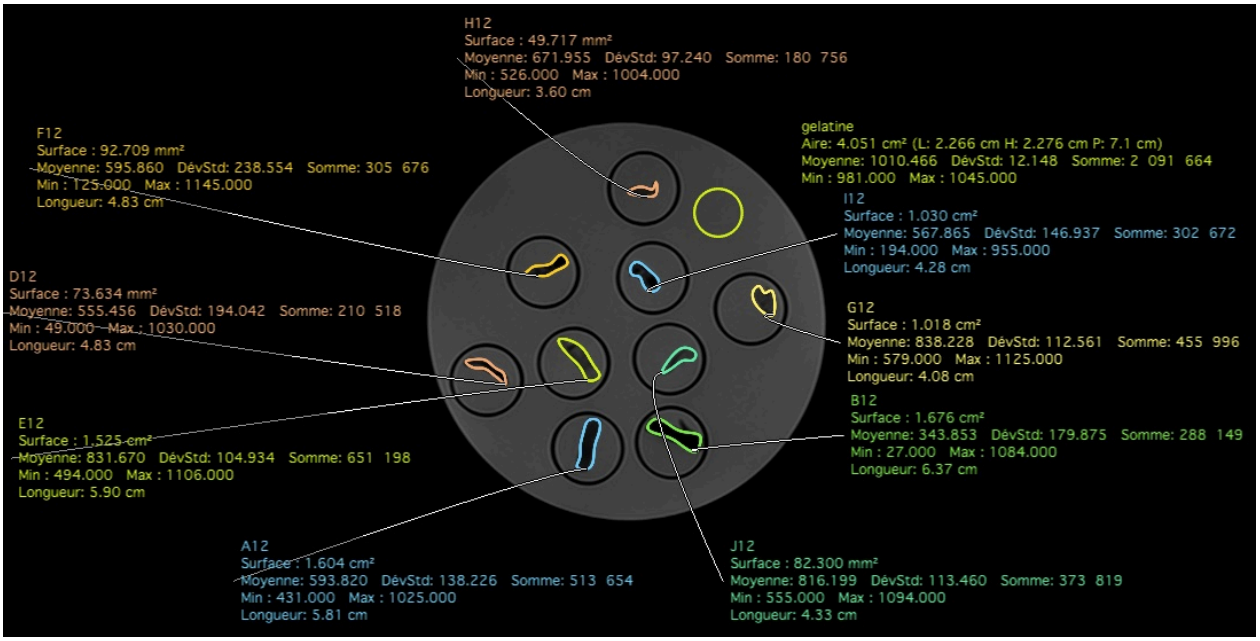

Figure 8 : Mise en place des régions d'intérêt pour les différents caillots et la gélatine (référence).

2. Résultats

a. Corrélation entre l'index RIS et le pourcentage d'hématies

Nos résultats ont mis en évidence une association entre l'index RIS et la concentration en hématies des caillots. La mesure de l'index RIS sur les séquences SWI et T2EG permettait une bonne discrimination entre les caillots rouges et les caillots blancs mais la séquence T2FLAIR donnait une estimation plus précise de la concentration en hématies notamment pour les caillots très riches ou très pauvres en hématies (*figure 9*). En effet, sur les séquences en susceptibilité magnétique, il existe une zone de faible sensibilité pour les faibles concentrations et une zone de saturation pour les concentrations élevées en hématies.

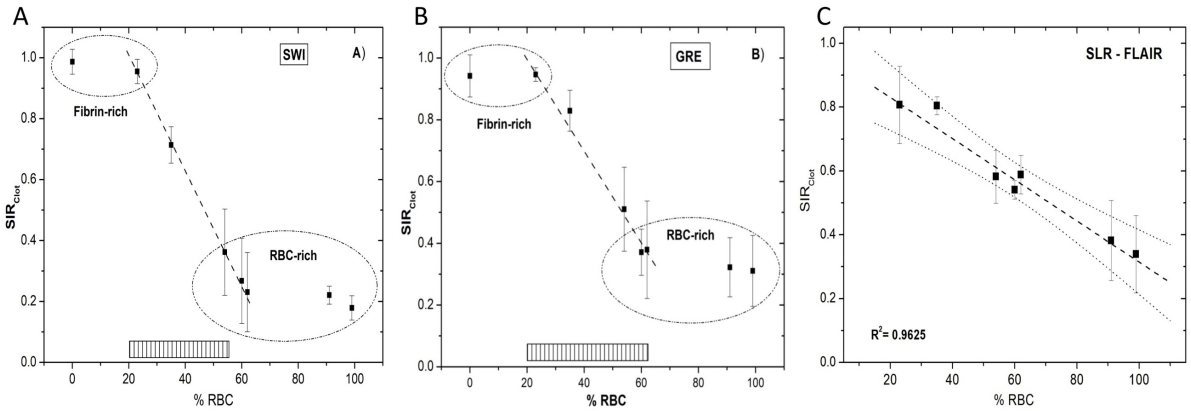

Figure 9 : Résultats de l'analyse in vitro. Il semble exister une bonne association entre l'index RIS mesuré sur les séquences SWI (A), T2EG (B) et T2FLAIR (C) et la concentration en hématies des caillots estimée par analyse histologique.

b. Estimation de la concentration en hématies

Nous avons par la suite tenté d'estimer la concentration en hématies du caillot inconnu (caillot H). Même si ces premiers résultats montraient une relation linéaire entre la variation de signal des caillots sur les séquences SWI, T2EG et T2FLAIR et leurs concentrations en hématies, les expériences successives que nous avons menées ont montré que la corrélation entre la variation de signal moyen du caillot et sa concentration en hématies était plus fiable en combinant les données des 3 séquences IRM. Une dizaine de modèles a été testée et ce sont les modèles de régression linéaire (*Simple Linear Regression ou Multiple Linear Regression*), de réseau neuronal artificiel (*Artificial Neural Network model)* et de forêt aléatoire (*Random Forest model*) qui ont montré les meilleurs résultats avec des

coefficients de corrélation proches de 1. La méthode de « random forest » nous semblait néanmoins apporter les résultats les plus fiables avec une erreur relative acceptable (tableau 2 & *figure 10*).

METHODE	R	%GR	*DS*
MLR	0.986	63.6	0.028
SLR(FLAIR)	0.981	59.9	0.038
RF	0.994	62.7	0.042
ANN	0.971	64.7	0.059
HISTOLOGIE	----------	60.0	----------

Tableau 2 : Comparaison de 4 méthodes d'analyse multivariée pour l'estimation de la concentration en hématies d'un caillot inconnu. Ici les différentes estimations varient de 59,9% à 64,7%.

SLR= Simple Linear Regression; MLR= Multiple Linear Regression; RF = Random Forest model; ANN = Artificial Neural Network model ; DS = déviation standard ; %GR = pourcentage d'hématies.

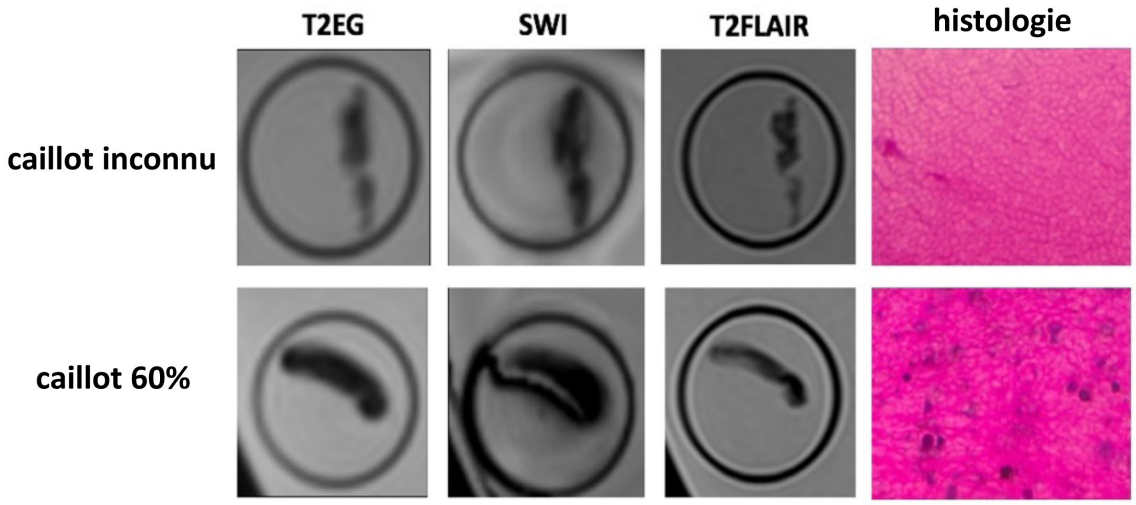

Figure 10 : L'analyse histologique a confirmé les estimations IRM. Le caillot « inconnu » H contenait dans ce cas environ 60% d'hématies, comme le caillot D.

III. 2ème partie : étude clinique

Cette deuxième partie avait ainsi pour objectif de vérifier l'applicabilité clinique des résultats préliminaires obtenus in vitro chez des patients pris en charge pour AVC ischémique aigu au CHRU de Tours, en confrontant les IRM aux données histologiques des caillots obtenus par thrombectomie mécanique.

1. Matériel et Méthodes

a. Comité éthique

La réalisation de cette étude a été approuvée par le comité éthique local du CHRU de Tours **(n°projet 2016 0032)** *(Annexe 1).* Toutes les données recueillies ont été stockées sur un ordinateur du CHRU après déclaration à la CNIL (**fichier n°2016_045.1**). Les caillots sanguins collectés ont été déclarés en tant que collection biologique au Ministère de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur **(collection n° 2016_045.1)** *(Annexe 2)*. Tous les patients inclus ont été informés de la réalisation de l'étude et pouvaient retourner un formulaire d'opposition en cas de refus (*Annexe 3*).

b. Population d'étude

Entre Juin 2016 et Février 2017, tous les patients hospitalisés au CHRU de Tours pour un AVC ischémique aigu ayant bénéficié d'une thrombectomie cérébrale étaient des candidats potentiels à cette étude. Pour être éligibles, les patients devaient avoir bénéficié d'une IRM cérébrale et être majeurs. Les patients dont la thrombectomie n'a pas permis de récupérer un caillot de taille suffisante pour une analyse histologique ont été exclus. Les données démographiques, cliniques, biologiques et d'imagerie suivantes nécessaires ont été prospectivement collectées à l'aide du dossier patient partagé (DPP) et du picture archiving and communication system (PACS).

c. Protocole IRM

L'IRM était réalisée sur une machine 3 Tesla (Verio Tim; Siemens AG, Erlangen, Germany) avec le protocole classiquement réalisé en cas de suspicion d'ischémie cérébrale chez un patient : *DWI* (diffusion weighted imaging), T2 *FLAIR* (axial fluid-attenuated inversion recovery), *T2EG* (echo de gradient), *SWI* (susceptibility-weighted imaging), et *TOF-ARM* (time of flight-magnetic resonance

angiography) (*figure 11*). Le diagnostic d'accident vasculaire cérébral ischémique aigu était posé en cas d'apparition d'un déficit neurologique brutal associé à la présence de lésions cérébrales en hypersignal sur les séquences en diffusion avec une restriction du coefficient apparent de diffusion.

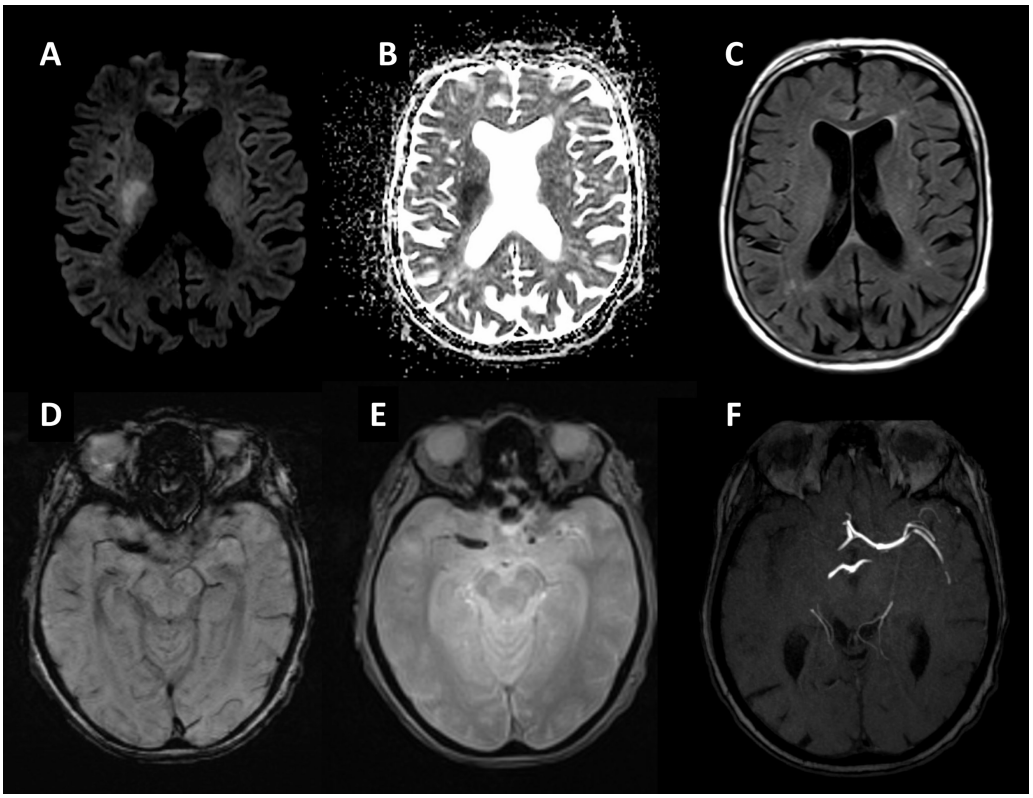

Figure 11 : IRM chez un patient ayant un AVC ischémique aigu sylvien droit. L'imagerie réalisée montre une ischémie constituée profonde dans le territoire sylvien droit secondaire à une occlusion M1.

A = diffusion ; B = cartographie ADC ; C = T2 FLAIR ; D = SWI ; E = T2EG ; F = TOF.

d. Thrombectomie mécanique

Toutes les thrombectomies mécaniques ont été réalisées au CHRU de Tours selon le protocole habituel du service, après ponction artérielle fémorale et mise en place d'un introducteur 8 Fr. Pour la circulation antérieure, un cathéter ballon était mis en place à l'origine de l'artère carotide interne et dans la circulation postérieure un introducteur long 8 Fr était placé dans l'artère vertébrale. Un microcathéter 0,018 pouces était ensuite navigué au-delà de l'occlusion artérielle à l'aide d'un microguide 0.014 pouces. Après cela, le stent retriever était mis en place après retrait du microguide. Pour les occlusions de la circulation antérieure, le stent retriever était retiré après inflation du ballon dans la carotide interne afin de permettre une inversion du flux grâce à l'effet aspiratif d'une seringue de 50cc. Le point de ponction fémoral était fermé avec des dispositifs de fermeture à base de collagène type Angioseal* (Terumo). Les résultats angiographiques étaient appréciés grâce aux critères « Thrombosis in cerebral Infarction Criteria » (TICI).[37] Une recanalisation cotée TICI 2b ou 3 était considérée comme satisfaisante.

e. Thrombolyse intraveineuse

La réalisation ou non de la thrombolyse intraveineuse par rt-PA était laissée à l'appréciation du neurologue vasculaire. Classiquement, celle-ci était réalisée chez tous les patients admis avant 4 heures et 30 minutes depuis le début des symptômes en l'absence de contre-indication.

f. Analyse IRM

Un neuroradiologue et un ingénieur, en aveugle de la composition des caillots, ont relu l'ensemble des examens. L'analyse comportait 2 parties : une analyse qualitative et une analyse quantitative. L'analyse qualitative consistait à déterminer s'il y avait ou non un artefact de susceptibilité magnétique au niveau du caillot : le « susceptibility vesel sign » (SVS). Un SVS était défini comme la présence d'un hyposignal localisé au site du thrombus de taille plus importante que l'artère controlatérale sur les séquences en susceptibilité magnétique (T2EG ou SWI). La deuxième étape consistait à mesurer la densité moyenne des différents caillots en utilisant le logiciel Osirix (version 8.5 ; http://www.osirix-viewer.com). Ils devaient spécifier la région d'intérêt en contourant le caillot à main levée sur les séquences T2EG, SWI et T2FLAIR. La densité de la substance grise cérébrale était déterminée sur ces mêmes séquences en plaçant une région d'intérêt arrondie dans le thalamus controlatéral au territoire hypoperfusé (*figure 12*). A partir de ces valeurs, nous étions capables de calculer le RIS. Les désaccords entre les 2 lecteurs étaient résolus par consensus.

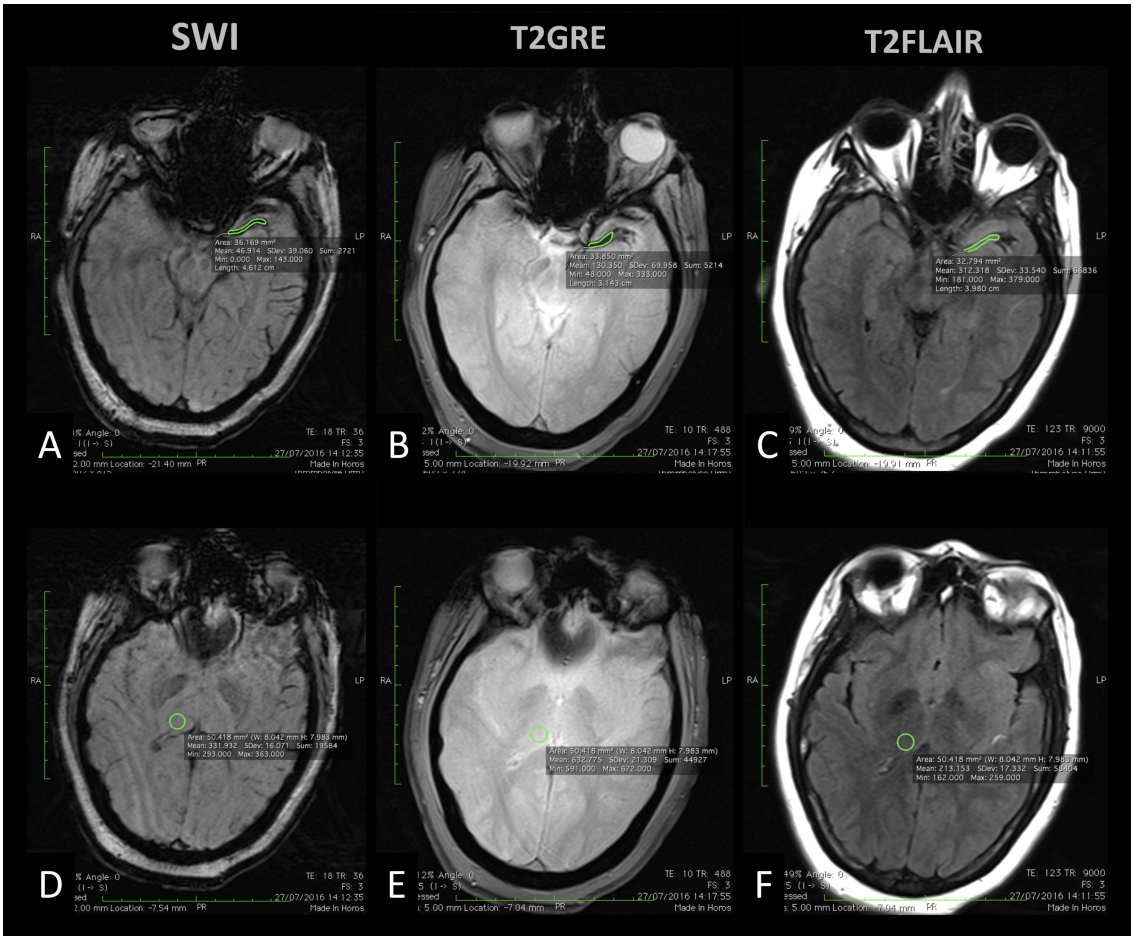

Figure 12 : Patient souffrant d'un AVC ischémique sylvien gauche avec un thrombus en M1. Mesures de l'intensité moyenne du caillot sur les séquences SWI, T2EG et T2FLAIR (A, B et C). 3 mesures sont également réalisées dans le thalamus droit pour servir de référence et permettre le calcul des index RIS (D, E et F).

g. *Analyse histologique*

Les caillots extraits par thrombectomie étaient immédiatement fixés dans une solution de formaldéhyde à 10% pour une durée minimale de 24 heures avant d'être inclus en paraffine. Les caillots fixés étaient ensuite coupés en tranche de 7 microns avant d'être colorés par HES afin de déterminer la concentration en hématies (*Figure 13*). Toutes les lames ont été analysées par un anatomo-pathologiste expérimenté afin de déterminer la concentration en hématies de chacun des caillots. Pour chaque caillot, plusieurs lames étaient analysées. Les 55 caillots récoltés ont été séparés en caillot « rouge » et caillot « blanc » selon la concentration en hématie supérieure ou inférieure à 50%.

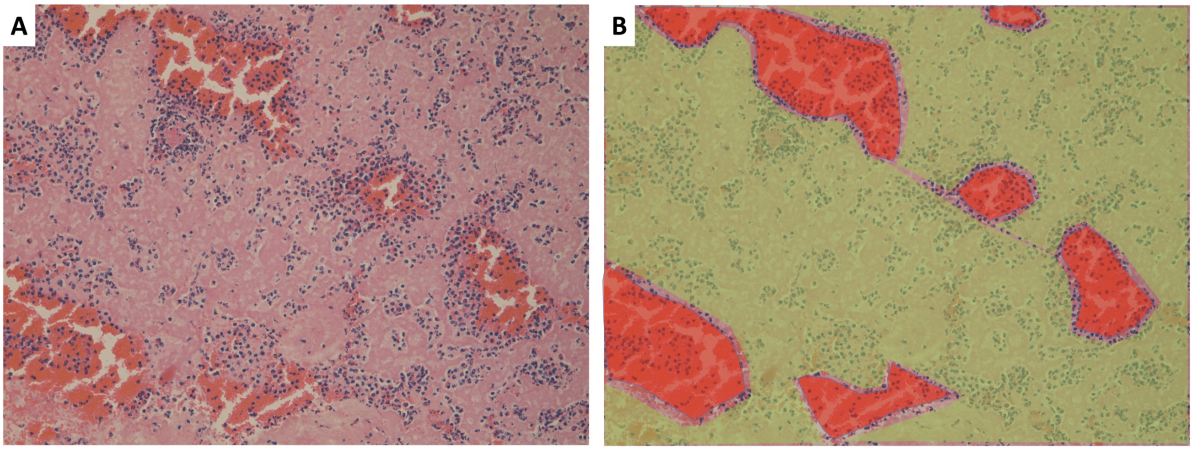

Figure 13 : Coupe histologique d'un caillot récupéré après thrombectomie mécanique (A). Afin de réaliser une estimation de sa concentration en hématies (B), une segmentation numérique était réalisée. Dans cet exemple la concentration en hématies est estimée à environ 28%.

h. *Analyse statistique et estimation de la concentration en hématies*

Les pourcentages d'hématies et les index RIS ont été traités comme des variables continues et rapportés en moyenne ± DS. La présence ou non d'un artéfact de susceptibilité magnétique à l'IRM a été traitée comme une variable catégorielle rapportée en nombre et en pourcentages. La corrélation entre l'analyse histologique et les résultats de l'imagerie a été réalisée uniquement chez les patients ayant bénéficié des 3 séquences T2EG, SWI et T2FLAIR indispensables dans notre modèle d'analyse multivariée prenant en compte les données de ces 3 séquences. Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel SPSS version 18.11.

2. Résultats

a. Population

Cent vingt-quatre thrombectomies mécaniques ont été réalisées au CHRU de Tours entre Juin 2016 et Février 2017. 55 thrombectomies ont permis de récupérer un caillot de taille satisfaisante pour une analyse histologique. 47 patients avaient eu une IRM mais seulement 22 avec un protocole comportant les 2 séquences de susceptibilité magnétique : T2EG et SWI (*figure 14 : diagramme de flux*).

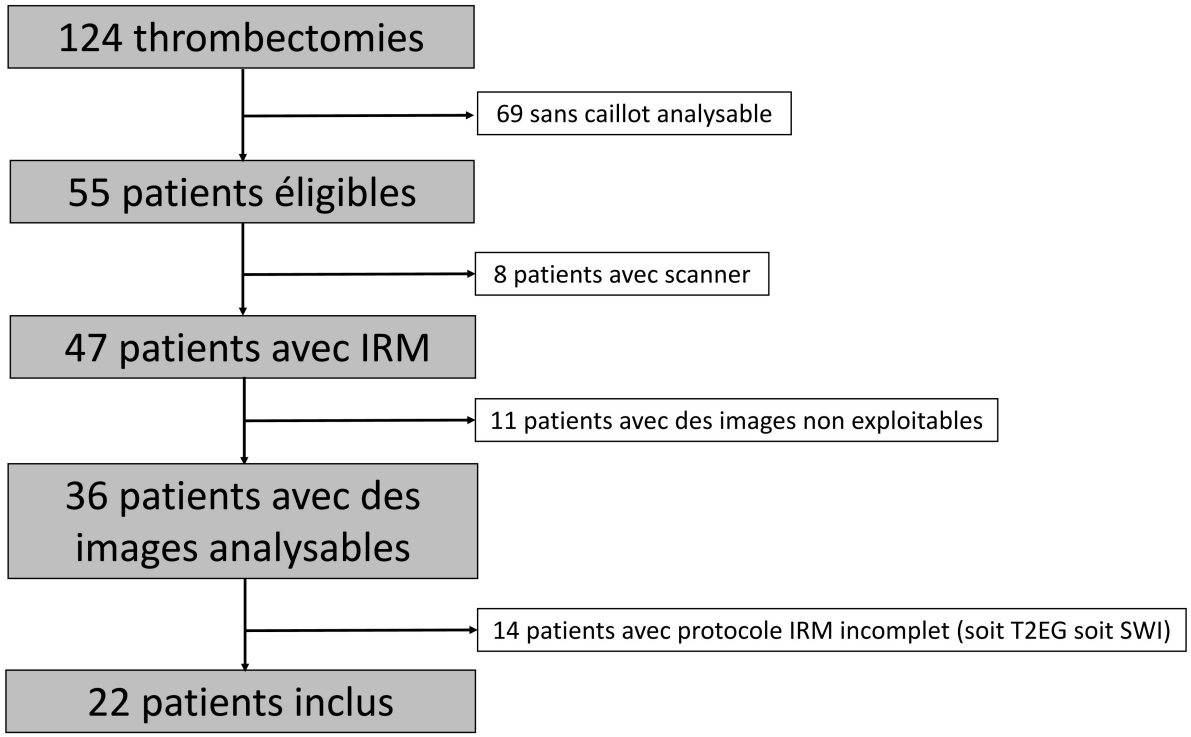

Figure 14 : Diagramme de flux de la population d'étude.

b. Analyse histologique

Cinquante-cinq caillots ont été récupérés après thrombectomie mécanique et analysés histologiquement : 25 caillots avaient une concentration en hématies supérieure à 50% (caillots « rouges ») et 30 une concentration inférieure à 50% (caillots « blancs ») (*figures 15*). Un diagramme représentant les ratio hématies/fibrine de chacun des caillots est représenté en *figure 16*.

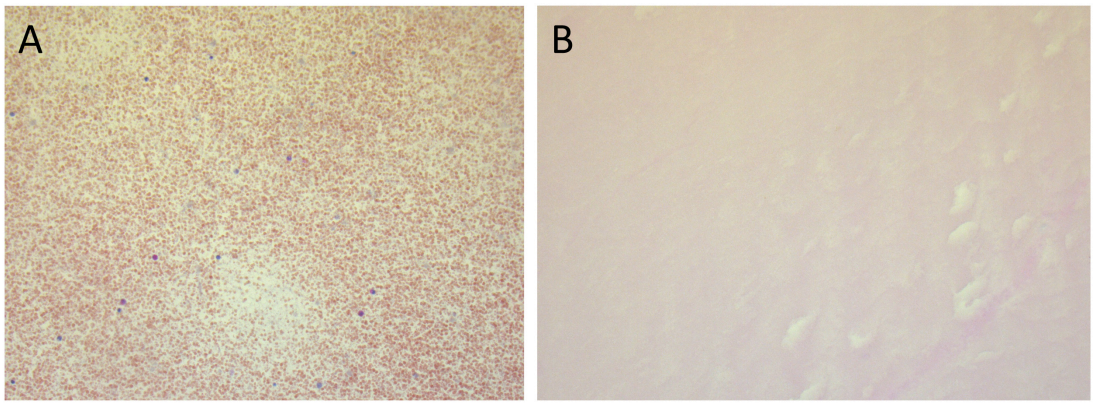

Figure 15 : Analyse histologique de caillots sanguins après coloration à l'HES. Le caillot A est très riche en hématies alors que le caillot B est pauvre en hématies.

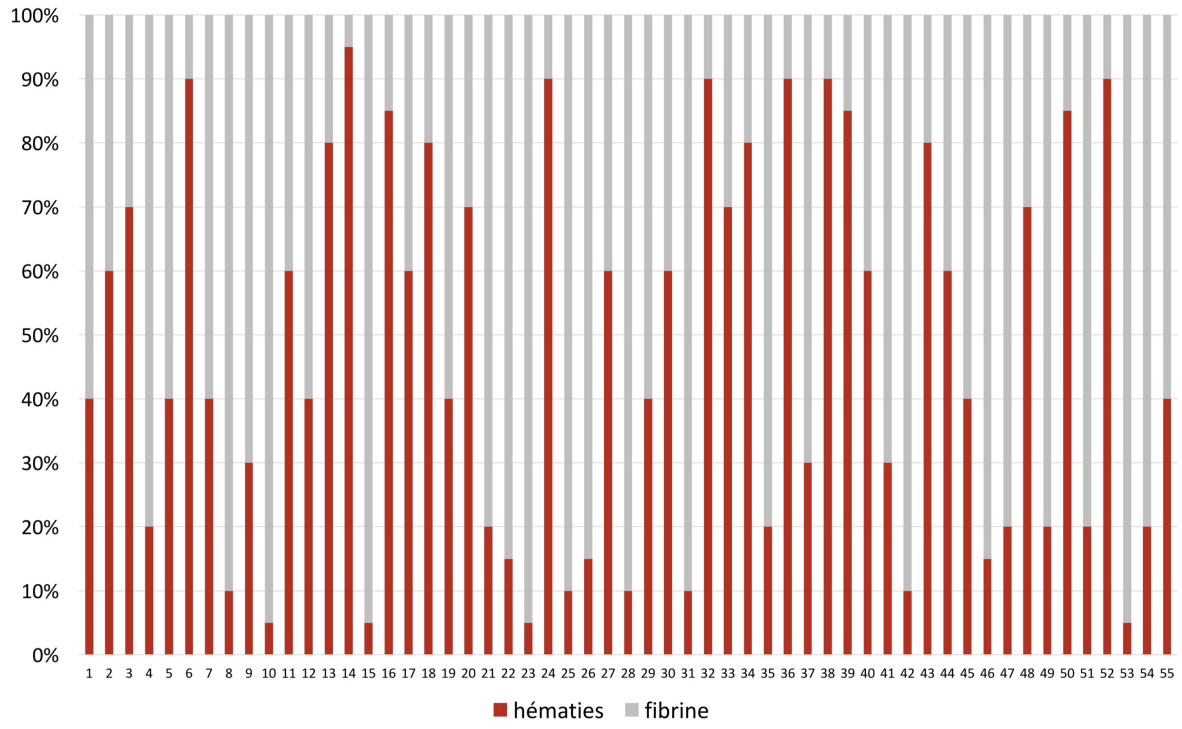

Figure 16 : Histogramme représentant la proportion d'hématies et de fibrine de chacun des caillots analysés. Ce diagramme illustre la très grande variabilité de composition des caillots responsables d'occlusions intracrâniennes.

c. Analyse de l'imagerie

i. Analyse qualitative : SVS

Sur les 47 IRM dont nous disposions, un SVS était présent chez 35 patients (74,5%) : 17/25 (68%) dans le groupe des caillots blancs et 18/22 (81,8%) dans le groupe des caillots rouges. La présence d'un SVS n'était pas significativement associée au type de caillot (p=0.28) (*figure 17*).

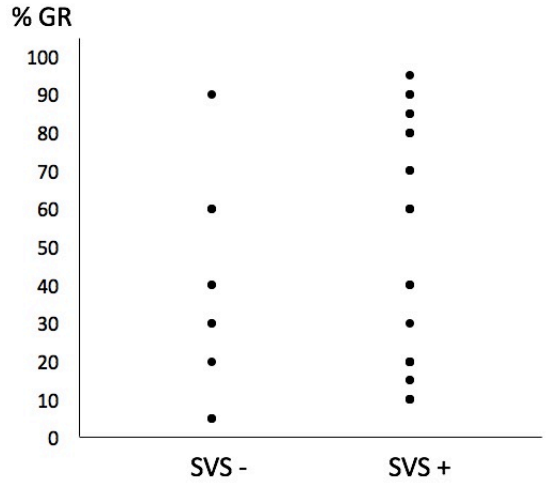

Figure 17 : Diagramme représentant la présence ou l'absence de SVS en fonction de la composition du caillot.

ii. Analyse quantitative : Index RIS

Les mesures ont été réalisées chez 24 patients sur la séquence T2EG, 33 patients sur la séquence SWI et 35 patients sur la séquences FLAIR. Une fois les mesures réalisées, les caillots étaient séparés en caillots rouges et blancs selon les résultats de l'analyse histologique (*tableau 3*). Les résultats montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre l'index RIS des caillots blancs et rouges sur les séquences de susceptibilité magnétique. En revanche, il existe une différence statistiquement significative sur la séquence FLAIR (p=0.02).

	Globale	*Caillots « blancs »*	*Caillots « rouges »*	*p*
T2GRE (n=24)	0.39 +/- 0.12	0.43 +/- 0.13	0.36 +/- 0.10	0.14
SWI (n=33)	0.23 +/- 0.10	0.25+/- 0.12	0.20 +/- 0.09	0.26
T2FLAIR (n=35)	0.71 +/- 0.46	0.54 +/- 0.29	0.89 +/- 0.55	0.02

Tableau 3 : Comparaison des moyennes des index RIS des caillots rouges et blancs sur les séquences T2EG, SWI et FLAIR. Seule la séquence T2FLAIR montre une différence significative de signal entre les caillots blancs et les caillots rouges.

d. Corrélation entre histologie et imagerie

Vingt-deux caillots ont pu avoir une mesure d'index RIS sur les 3 séquences utiles : T2EG, SWI et T2FLAIR. La relation entre la valeur des index RIS et la composition des caillots est représentée dans la *figure 18*.

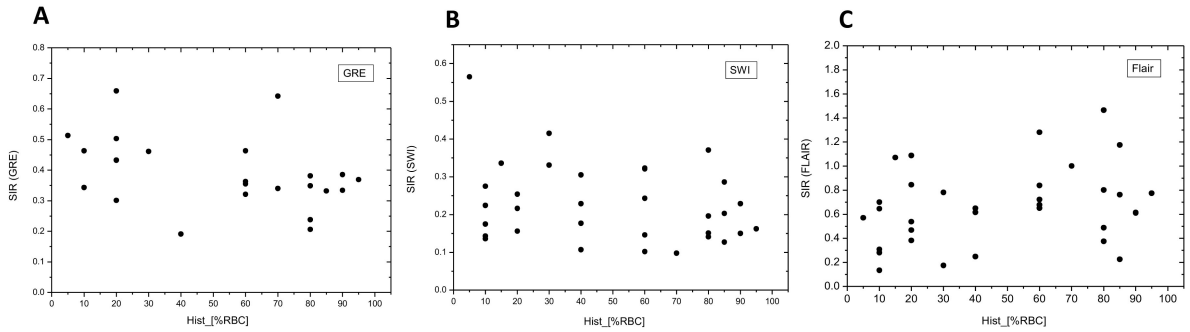

Figure 18 : Représentation graphique de la valeur de l'index RIS sur les séquences IRM EG (A) SWI (B) et T2FLAIR (C) en fonction de la composition des caillots estimée en histologie.

De la même façon que dans l'analyse in vitro, nous avons choisi d'estimer la concentration en hématies des caillots des patients en utilisant le modèle non paramétrique « random forest ». La concordance entre les concentrations en hématies des caillots estimée en histologie en IRM est représentée en *figure 19*.

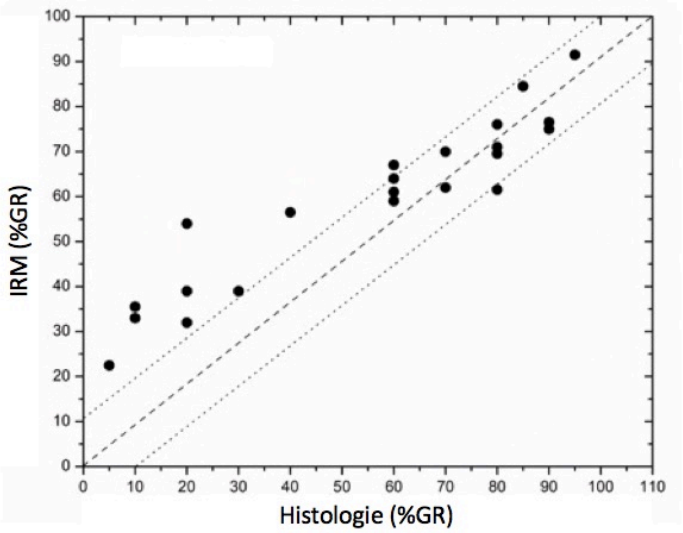

Figure 19 : Figure représentant la concordance entre la concentration en hématies des caillots estimée en histologie et en IRM par la méthode de « random forest » sur les séquences T2EG, SWI et FLAIR.

IV. Discussion

1. Commentaires sur les résultats

L'analyse histologique des caillots récupérés montre qu'il existe une grande variabilité du point de vue de leur concentration en hématies (*figure 15*). Ces résultats confirment les premières séries d'analyse de caillots intracrâniens publiées par *Marder* et *Liebeskind.* [15,16] Ils renforcent l'intérêt d'une analyse quantitative permettant d'approcher au plus près leur composition.

Notre analyse a retrouvé que 35 caillots étaient responsables d'un artefact de susceptibilité magnétique (SVS+) sur 54 caillots analysés (74,5%). Ce chiffre concorde avec les taux rapportés dans la littérature. [32,33] En revanche, nous n'avons pas montré de lien entre la présence d'un artefact de susceptibilité magnétique et l'histologie du caillot contrairement à ce qui est classiquement admis. [16] Ce résultat peut être lié à un manque de puissance de l'étude du fait du petit effectif de notre population (22 IRM analysées). Il pourrait aussi être lié au fait que certains patients ont été admis au CHRU depuis un hôpital périphérique avec une IRM cérébrale réalisée sur une autre machine. Cette hypothèse a déjà été suggérée dans un travail de l'équipe de Nantes. [38] Les différences de réglage des séquences IRM sont à l'origine de variabilités d'appréciation des observateurs dans leurs analyses d'artefact de susceptibilité magnétique. Nous n'avons pas non plus retrouvé de différence significative entre la moyenne des index RIS sur les séquences de susceptibilité magnétique (T2EG et SWI) des caillots rouges et des caillots blancs.

Notre étude a montré une bonne corrélation entre l'estimation de la concentration en hématies des caillots par IRM comparativement à l'histologie. C'est la première méthode de quantification IRM de la concentration en hématies des caillots applicable en routine clinique. Aujourd'hui, seul l'overestimation Ratio (overR) étudie le SVS de manière quantitative en mesurant le diamètre de l'artefact et en le pondérant par le diamètre de l'artère. Néanmoins, aucune relation n'a été établie entre l'overR et la nature du caillot. Aujourd'hui, seul un lien avec une origine cardio-embolique a été retrouvé.[34,39]

Comme dans une étude chez l'animal rapportée par Fujimoto et al. en 2013, la séquence T2-FLAIR semble présenter un intérêt dans l'analyse des caillots.[40] C'est cette séquence qui donnait la meilleure estimation de la concentration en hématies dans notre travail in vitro notamment pour les valeurs extrêmes (*figure 9*) . Une étude clinique de 2005 avait rapporté une hyperintensité spontanée parfois visible au niveau d'un vaisseau occlus à l'image de l'hyperdensité artérielle parfois observée au

scanner.[41] Cet hypersignal peut être expliqué par un flux lent responsable d'un effet TOF au sein du caillot, et par un raccourcissement du T1 secondaire à la formation de méthémoglobine.[42] Pourtant, en contexte d'AVC ischémique, la délimitation du caillot sur la séquence FLAIR peut être difficile. Même si l'hypersignal est visible au niveau du caillot, le signal des vaisseaux occlus peut aussi être augmenté en aval ou en amont de l'occlusion.[43,44] Ce phénomène pourrait perturber le contourage des vaisseaux et fausser les mesures de signal.

2. Limites de l'étude

Nos analyses in vitro ont été réalisées dans des conditions « idéales » qui ne reflètent pas la réalité clinique. L'objectif de cette étude clinique était de vérifier l'applicabilité de nos résultats préliminaires en « routine clinique ». L'agitation du patient, le flux ralenti des artères et la petite taille des caillots sont des éléments pouvant rendre difficile l'analyse IRM des caillots. Les contraintes techniques nous ont conduit à sélectionner un échantillon limité de patients (*figure 15 : flow chart*). Seuls 22 patients sur 55 (44%) ont été retenus pour l'analyse.

La composition des caillots est très hétérogène. Cette hétérogénéité des caillots parait mal retranscrite à travers le signal IRM. Certaines équipes rapportent même qu'un caillot voit sa composition varier entre sa portion distale et proximale.[45] L'hétérogénéité de la composition des caillots pourrait alors se répercuter à 2 niveaux. Au niveau histologique, avec une concentration en hématies variable en fonction du niveau de coupe. L'analyse de plusieurs coupes issues du même caillot pourrait être utile pour avoir une idée de la composition globale du caillot (c'est d'ailleurs ce que le laboratoire de Neuravi Ltd avait effectué pour valider sa méthode de production de thrombi).[35] Au niveau de l'analyse IRM, la faible résolution axiale de certaines séquences pourrait être un obstacle à la caractérisation des caillots souvent de petite taille. Nous avons choisi d'utiliser le signal moyen de la région d'intérêt du caillot mais nous pourrions envisager d'utiliser des indicateurs de dispersion comme les écarts-types ou les valeurs extrêmes de l'intensité de signal pour illustrer le caractère homogène ou hétérogène des caillots.

D'autres méthodes IRM ont été utilisées in vitro pour caractériser les caillots. Une étude publiée en 2012 traite de la méthode du transfert d'aimantation.[46] Cette technique a l'avantage de réduire le signal de la substance blanche et de la substance grise par rapport à celui des vaisseaux. Ce travail réalisé sur une IRM 11,7T chez le lapin met en évidence le fait que les séquences de transfert d'aimantation sont plus sensibles pour la détection des thrombi que les séquences pondérées en T1

et T2 notamment pour les caillots fibrineux. Les caillots fibrineux sont les plus difficiles à détecter en routine clinique car ils ne présenteraient pas d'artefact de susceptibilité magnétique sur les séquences T2* ou SWI.

L'utilisation d'imagerie paramétrique comme la cartographie T2* dans le but d'estimer la concentration en hématies des caillots a été rapportée dans des études in vitro avec une bonne corrélation entre les temps de relaxation T2* et le pourcentage d'hématies contenues dans les caillots.[47] Cette technique classiquement utilisée pour la mesure de la charge ferrique dans le foie ou le cœur analyse la décroissance de la relaxation transversale liée au tissu (décroissance T2*). Cependant, les temps d'acquisition habituellement longs rendent aujourd'hui cette technique difficilement applicable en pratique clinique. Pourtant *Bourcier et al.* ont récemment publié une étude utilisant une cartographie T2* de 2,5 minutes en pratique clinique. Ce travail n'avait pas pour objectif de caractériser le caillot mais il montrait qu'un raccourcissement du temps de relaxation T2* du caillot était associé à un meilleur résultat angiographique de la thrombectomie.

L'analyse de texture en IRM est un outil puissant d'analyse d'image permettant de dépasser l'analyse « visuelle classique » de l'image basée sur les différences de contraste entre les tissus. Cette nouvelle approche de l'IRM pour la caractérisation des tissus exploite la répartition des pixels de différentes intensités au sein de régions d'intérêt afin de chercher un paramètre qui permettrait de différencier les tissus entre eux [48], à partir de l'analyse de n'importe quelle séquence réalisée lors de l'examen de routine. Cet outil mathématique est en plein essor notamment pour la caractérisation des tumeurs mais il n'y a à ce jour aucun travail réalisé dans ce sens pour la caractérisation des caillots.

Une publication récente sur scanner a montré que le pourcentage de fibrine influait sur la prise de contraste du caillot.[49] On peut donc imaginer qu'une série IRM injectée tardive pourrait permettre de compléter la connaissance sur la composition du caillot en évaluant sa prise de contraste.

La meilleure connaissance de la composition histologique des caillots pourrait permettre de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques mais aussi potentiellement de nouvelles cibles aux produits de contraste. En effet, si un élément était spécifique d'un type de caillot, la prise de contraste spécifique du caillot pourrait permettre une caractérisation immédiate. Des tests ont été réalisés chez l'animal grâce à des produits de contraste fixant les plaques d'athérome de manière spécifique. La principale limitation technique en pratique clinique est le temps que le produit met pour fixer sa cible : environ 30 minutes.[50] Nous n'avons pas mis en évidence de calcification ou de plage de cholestérol au sein des caillots extraits. Certains auteurs pensent que la composition des caillots est liée à son origine

(classiquement cardio-embolique ou athéromateuse) alors que d'autres pensent qu'elle est plutôt liée à l'âge du caillot. Ces résultats contradictoires montrent que le lien n'est pas encore clairement établi.[51]

L'intérêt de l'IRM en phase aiguë d'un AVC est controversé par certaines équipes. Les détracteurs évoquent la plus longue durée d'acquisition de l'IRM comparativement au scanner même si une étude publiée récemment dans la revue *Stroke* n'a pas montré de perte temps dans la prise en charge des patients.[52] L'IRM présente l'avantage de poser le diagnostic d'ischémie cérébrale en phase aiguë grâce aux séquences de diffusion qui permettent une détection précoce et plus sensible des lésions ischémiques que le scanner notamment en fosse postérieure.[53] La supériorité de l'IRM est également illustrée dans la prise en charge des AVC du réveil avec une heure de début d'ischémie inconnue. Le scanner (même si une imagerie de perfusion permet la distinction entre le parenchyme nécrosé et le parenchyme hypoperfusé) ne permet pas d'estimer l'horaire de début d'ischémie alors que l'IRM, grâce à la séquence T2FLAIR permet une datation de l'ischémie. La positivité de la séquence FLAIR pourra alors impacter sur la prise en charge du patient notamment en cas d'indication à une thrombolyse intraveineuse.[54]

La tendance actuelle va vers une prise en charge endovasculaire individualisée des patients avec une meilleure sélection des patients par l'imagerie. On pense notamment à l'extension des délais de thrombectomie pouvant aller jusqu'à 24 heures en cas de mismatch persistant du fait d'une bonne collatéralité.[13] Si nos résultats venaient à être confirmés dans d'autres études, on pourrait alors imaginer un intérêt plus important de l'IRM à la phase précoce de l'AVC avec une adaptation des thérapeutiques en fonction du type de caillot qui reste la cible du traitement.

V. Conclusion

Les résultats de l'étude menée in vitro indiquaient que les séquences IRM T2EG, SWI et T2FLAIR, réalisées en routine chez les patients pris en charge pour suspicion d'AVC ischémique, permettaient une estimation indirecte de la concentration en hématies des caillots. Les mesures du signal moyen des caillots réalisées sur les séquences T2EG et SWI permettaient de préciser la nature du caillot (rouge ou blanc) mais c'est la séquence T2FLAIR qui donnait la meilleure estimation du taux d'hématies notamment pour les concentrations « extrêmes » (caillot très riche ou très pauvre en hématies). La combinaison des 3 signaux moyens mesurés apportait la meilleure estimation par comparaison avec l'analyse histologique.

Ces résultats ont été confirmés en pratique clinique sur 22 IRM cérébrales de patients. Contrairement à ce qui est couramment admis, l'appréciation subjective de l'artefact de susceptibilité magnétique produit par le caillot occlusif ne nous permettait pas de distinguer les thrombi rouges des caillots blancs. En revanche, la mesure du signal moyen des caillots sur les séquences T2EG, SWI et FLAIR apportait une bonne estimation de leurs concentrations en hématies.

Ces résultats encourageants devront bien sûr être confirmés avec une plus grande cohorte de patients mais ils renforcent l'idée que dans l'avenir, l'IRM pourrait permettre une prise en charge individualisée des patients hospitalisés pour AVC ischémique aigu basée sur la composition du thrombus.

Références bibliographiques

1. OMS | Accident vasculaire cérébral (AVC) [Internet]. WHO. [cited 2017 May 10];Available from: http://www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/fr/

2. Indicateurs AVC 2015_OM [Internet]. Tableau Softw. [cited 2017 May 10];Available from: http://public.tableau.com/views/IndicateursAVC2015_OM/sans_carte?:embed=y&:showVizHome=no&:host_url=https%3A%2F%2Fpublic.tableau.com%2F&:tabs=no&:toolbar=yes&:animate_transition=yes&:display_static_image=no&:display_spinner=yes&:display_overlay=yes&:display_count=yes&:loadOrderID=0

3. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N. Engl. J. Med.* 1995;333:1581–1588.

4. Bluhmki E, Chamorro Á, Dávalos A, Machnig T, Sauce C, Wahlgren N, et al. Stroke treatment with alteplase given 3· 0–4· 5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III). *Lancet Neurol.* 2009;8:1095–1102.

5. Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke*. 1998;29:4–11.

6. Del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, Wolpert SM, Furlan AJ, Ferbert A, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann. Neurol.* 1992;32:78–86.

7. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:11–20.

8. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:1009–1018.

9. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:2285–2295.

10. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:1019–1030.

11. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:2296–2306.

12. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016;15:1138–1147.

13. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2017 [cited 2017 Nov 11];Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1706442

14. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N. Engl. J. Med.* 2018;378:708–718.

15. Marder VJ, Chute DJ, Starkman S, Abolian AM, Kidwell C, Liebeskind D, et al. Analysis of Thrombi Retrieved From Cerebral Arteries of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2006;37:2086–2093.

16. Liebeskind DS, Sanossian N, Yong WH, Starkman S, Tsang MP, Moya AL, et al. CT and MRI Early Vessel Signs Reflect Clot Composition in Acute Stroke. *Stroke*. 2011;42:1237–1243.

17. Ryan EA, Mockros LF, Weisel JW, Lorand L. Structural origins of fibrin clot rheology. *Biophys. J.* 1999;77:2813–2826.

18. Gersh K, Nagaswami C, Weisel J. Fibrin network structure and clot mechanical properties are altered by incorporation of erythrocytes. *Thromb. Haemost.* 2009;102:1169–1175.

19. Johnson S, Duffy S, Gunning G, Gilvarry M, McGarry JP, McHugh PE. Review of Mechanical Testing and Modelling of Thrombus Material for Vascular Implant and Device Design. *Ann. Biomed. Eng.* 2017;45:2494–2508.

20. Zhu Y, Carmeliet P, Fay WP. Plasminogen activator inhibitor-1 is a major determinant of arterial thrombolysis resistance. *Circulation*. 1999;99:3050–3055.

21. Jang I-K, Gold HK, Ziskind AA, Fallon JT, Holt RE, Leinbach RC, et al. Differential sensitivity of erythrocyte-rich and platelet-rich arterial thrombi to lysis with recombinant tissue-type plasminogen activator. A possible explanation for resistance to coronary thrombolysis. *Circulation*. 1989;79:920–928.

22. Weafer FM, Duffy S, Machado I, Gunning G, Mordasini P, Roche E, et al. Characterization of strut indentation during mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke clot analogs. *J. NeuroInterventional Surg.* 2019;neurintsurg-2018-014601.

23. Yuki I, Kan I, Vinters HV, Kim RH, Golshan A, Vinuela FA, et al. The Impact of Thromboemboli Histology on the Performance of a Mechanical Thrombectomy Device. *Am. J. Neuroradiol.* 2012;33:643–648.

24. Machi P, Jourdan F, Ambard D, Reynaud C, Lobotesis K, Sanchez M, et al. Experimental evaluation of stent retrievers' mechanical properties and effectiveness. *J. NeuroInterventional Surg.* 2017;9:257–263.

25. Choi MH, Park GH, Lee JS, Lee SE, Lee S-J, Kim J-H, et al. Erythrocyte Fraction Within Retrieved Thrombi Contributes to Thrombolytic Response in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2018;STROKEAHA–117.

26. Niesten JM, van der Schaaf IC, van Dam L, Vink A, Vos JA, Schonewille WJ, et al. Histopathologic Composition of Cerebral Thrombi of Acute Stroke Patients Is Correlated with Stroke Subtype and Thrombus Attenuation. *PLoS ONE*. 2014;9:e88882.

27. Rovira A, Orellana P, Alvarez-Sabín J, Arenillas JF, Aymerich X, Grivé E, et al. Hyperacute Ischemic Stroke: Middle Cerebral Artery Susceptibility Sign at Echo-planar Gradient-Echo MR Imaging. *Radiology*. 2004;232:466–473.

28. Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Haacke EM. Susceptibility-Weighted Imaging: Technical Aspects and Clinical Applications, Part 2. *Am. J. Neuroradiol.* 2008;30:232–252.

29. Legrand L, Naggara O, Turc G, Mellerio C, Roca P, Calvet D, et al. Clot burden score on admission T2*-MRI predicts recanalization in acute stroke. *Stroke*. 2013;44:1878–1884.

30. Bourcier R, Volpi S, Guyomarch B, Daumas-Duport B, Lintia-Gaultier A, Papagiannaki C, et al. Susceptibility Vessel Sign on MRI Predicts Favorable Clinical Outcome in Patients with Anterior Circulation Acute Stroke Treated with Mechanical Thrombectomy. *Am. J. Neuroradiol.* 2015;36:2346–2353.

31. Bourcier R, Hassen WB, Soize S, Roux P, Labreuche J, Kyheng M, et al. Susceptibility vessel sign on MRI predicts better clinical outcome in patients with anterior circulation acute stroke treated with stent retriever as first-line strategy. *J. NeuroInterventional Surg.* 2018;neurintsurg-2018-014217.

32. THRACE investigators, Bourcier R, Derraz I, Delasalle B, Beaumont M, Soize S, et al. Susceptibility Vessel Sign and Cardioembolic Etiology in the THRACE Trial. *Clin. Neuroradiol.* [Internet]. 2018 [cited 2018 Sep 29];Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00062-018-0699-8

33. Darcourt Jean, Withayasuk Pattarawit, Vukasinovic Ivan, Michelozzi Caterina, Bellanger Guillaume, Guenego Adrien, et al. Predictive Value of Susceptibility Vessel Sign for Arterial Recanalization and Clinical Improvement in Ischemic Stroke. *Stroke*. 0:STROKEAHA.118.022912.

34. Bourcier R, Derraz I, Bracard S, Oppenheim C, Naggara O. Two-Layered Susceptibility Vessel Sign and High Overestimation Ratio on MRI Are Predictive of Cardioembolic Stroke. *Am. J. Neuroradiol.* 2019;40:65–67.

35. Duffy S, Farrell M, McArdle K, Thornton J, Vale D, Rainsford E, et al. Novel methodology to replicate clot analogs with diverse composition in acute ischemic stroke. *J. NeuroInterventional Surg.* 2016;neurintsurg-2016-012308.

36. Siller-Matula JM, Plasenzotti R, Spiel A, Quehenberger P, Jilma B. Interspecies differences in coagulation profile. *Thromb. Haemost.* [Internet]. 2008 [cited 2017 May 17];Available from: http://www.schattauer.de/index.php?id=1214&doi=10.1160/TH08-02-0103

37. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, von Kummer R, Saver JL, et al. Recommendations on Angiographic Revascularization Grading Standards for Acute Ischemic Stroke: A Consensus Statement. *Stroke*. 2013;44:2650–2663.

38. Bourcier R, Détraz L, Serfaty JM, Delasalle BG, Mirza M, Derraz I, et al. MRI Interscanner Agreement of the Association between the Susceptibility Vessel Sign and Histologic Composition of Thrombi: Inter-MRI Agreement of the Susceptibility Vessel Sign. *J. Neuroimaging*. 2017;27:577–582.

39. Zhang Ruiting, Zhou Ying, Liu Chang, Zhang Meixia, Yan Shenqiang, Liebeskind David S., et al. Overestimation of Susceptibility Vessel Sign. *Stroke*. 2017;48:1993–1996.

40. Fujimoto M, Salamon N, Mayor F, Yuki I, Takemoto K, Vinters HV, et al. Characterization of Arterial Thrombus Composition by Magnetic Resonance Imaging in a Swine Stroke Model. *Stroke*. 2013;44:1463–1465.

41. Schellinger PD, Chalela JA. Diagnostic and Prognostic Value of Early MR Imaging Vessel

Signs in Hyperacute Stroke Patients Imaged <3 Hours and Treated with Recombinant Tissue Plasminogen Activator. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2005;618–624.

42. Wolf RL. Intraarterial signal on fluid-attenuated inversion recovery images: a measure of hemodynamic stress? *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2001;22:1015–1016.

43. Iancu-Gontard D, Oppenheim C, Touze E, Meary E, Zuber M, Mas J-L, et al. Evaluation of Hyperintense Vessels on FLAIR MRI for the Diagnosis of Multiple Intracerebral Arterial Stenoses. *Stroke*. 2003;34:1886–1891.

44. Cheng B, Ebinger M, Kufner A, Kohrmann M, Wu O, Kang D-W, et al. Hyperintense Vessels on Acute Stroke Fluid-Attenuated Inversion Recovery Imaging: Associations With Clinical and Other MRI Findings. *Stroke*. 2012;43:2957–2961.

45. Dargazanli C, Rigau V, Eker O, Riquelme Bareiro C, Machi P, Gascou G, et al. High CD3+ Cells in Intracranial Thrombi Represent a Biomarker of Atherothrombotic Stroke. *PLOS ONE*. 2016;11:e0154945.

46. Phinikaridou A, Qiao Y, Giordano N, Hamilton JA. Detection of thrombus size and protein content by ex vivo magnetization transfer and diffusion weighted MRI. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:45.

47. Bourcier R, Brecheteau N, Costalat V, Daumas-Duport B, Guyomarch-Delasalle B, Desal H, et al. MRI quantitative T2* mapping on thrombus to predict recanalization after endovascular treatment for acute anterior ischemic stroke. *J. Neuroradiol.* [Internet]. 2017 [cited 2017 May 9];Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0150986117301773

48. Materka A. Texture analysis methodologies for magnetic resonance imaging. *DIALOGUES Clin. Neurosci.* 2004;6:243–250.

49. Borggrefe J, Kottlors J, Mirza M, Neuhaus V-F, Abdullayev N, Maus V, et al. Differentiation of Clot Composition Using Conventional and Dual-Energy Computed Tomography. *Clin. Neuroradiol.* 2018;28:515–522.

50. von zur Muhlen C, von Elverfeldt D, Moeller JA, Choudhury RP, Paul D, Hagemeyer CE, et al. Magnetic Resonance Imaging Contrast Agent Targeted Toward Activated Platelets Allows In Vivo Detection of Thrombosis and Monitoring of Thrombolysis. *Circulation*. 2008;118:258–267.

51. Brinjikji W, Duffy S, Burrows A, Hacke W, Liebeskind D, Majoie CBLM, et al. Correlation of imaging and histopathology of thrombi in acute ischemic stroke with etiology and outcome: a systematic review. *J. NeuroInterventional Surg.* 2016;neurintsurg-2016-012391.

52. Provost C, Soudant M, Legrand L, Ben Hassen W, Xie Y, Soize S, et al. Magnetic Resonance Imaging or Computed Tomography Before Treatment in Acute Ischemic Stroke: Effect on Workflow and Functional Outcome. *Stroke*. 2019;STROKEAHA–118.

53. Lansberg MG, Albers GW, Beaulieu C, Marks MP. Comparison of diffusion-weighted MRI and CT in acute stroke. *Neurology*. 2000;54:1557–1561.

54. Neuroimaging of Stroke : A Review. Medscape.

Annexes

ERERC

GROUPE ETHIQUE D'AIDE A LA RECHERCHE CLINIQUE POUR LES PROTOCOLES DE RECHERCHE NON SOUMIS AU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES
ETHICS COMMITTEE IN HUMAN RESEARCH

AVIS

Responsable de la recherche : Dr Ana Paula NARATA
Titre du projet de recherche : Caractérisation du thrombus pour la sélection des patients présentant un AVC ischémique aigu

N° du projet : 2016 0032

Le groupe éthique d'aide à la recherche clinique donne un avis

X FAVORABLE

☐ DÉFAVORABLE

☐ SURSIS A STATUER

☐ DÉCLARATION D'INCOMPÉTENCE

au projet de recherche n° 2016 032

A Tours, le 15 juillet 2016

Dr Béatrice Birmelé
Directrice ERERC

2, Bd Tonnelé - 37044 TOURS Cedex 9 – Tél. 02.18.37.08.50
Courriel : espace-ethique@chu-tours.fr

Annexe 1 : Avis favorable du comité éthique local.

MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE,
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

Paris le 26 JUIL. 2016

Secrétariat d'Etat à l'enseignement supérieur et à la recherche

Direction générale de la recherche et de l'innovation

Cellule bioéthique

Affaire suivie par
S. Kerboriou
Téléphone
01 55 55 86 68

Mél.
Gestion.conservation
@recherche.gouv.fr

1 rue Descartes
75231 Paris cedex 05

Le ministère de l'éducation nationale,
de l'enseignement supérieur et à la recherche

à

Madame la directrice générale
CHRU de Tours

Objet : Dossiers de déclaration de conservation et préparation à des fins scientifiques d'éléments du corps humain (responsable scientifique : Serge GUYETANT)

Conformément aux dispositions de l'article R. 1243-57 du code de la santé publique, vous avez adressé à nos services un dossier portant modification de la déclaration initiale **n° DC-2008-308** d'activité de conservation et de préparation d'éléments du corps humain pour les besoins des programmes de recherche de l'organisme que vous représentez.

La direction générale de la recherche et de l'innovation du ministère (Cellule de bioéthique) accuse réception de votre dossier, enregistré sous le n° **DC-2016-2739.**

La cellule s'est assurée que le comité de protection des personnes compétent a bien reçu le dossier.

En l'absence de décision expresse d'opposition du ministre de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche, l'activité déclarée peut commencer à l'issue d'un délai de trois mois à compter de la date de cet accusé de réception. Toutefois, ce délai peut être suspendu s'il est demandé de fournir des informations manquantes ou incomplètes ou des compléments nécessaires à l'expertise du dossier.

Sylvie KERBORIOU
Gestionnaire réglementaire

Annexe 2 : Attestation de déclaration des caillots en tant que collection biologique.

Chef de service Pr Jean Philippe Cottier
Hôpital BRETONNEAU - 2 Boulevard Tonnellé 37044 TOURS CEDEX 9

Radiologie Générale - Neuroradiologie Diagnostique
Pr J. Ph. Cottier *(Secrétariat* 02.47.47.38.65)

Radiologie Interventionnelle et Vasculaire
Pr D. Herbreteau (*Secrétariat* 02.34.37.96.15)

Rendez-vous
Radiologie standard 02.47.47.88.33
Scanner et IRM 02.47.47.37.25

Résultats d'examens 02.47.47.88.35

Rendez-vous et résultats d'examens 02.34.37.96.15 ou 02.47.47.47.25

Information du patient sur la conservation et l'utilisation d'éléments et produits du corps humain prélevés à une fin médicale ou scientifique

Version mai 2016

Nom et prénom du patient : ……..……..(nom et prénom en lettres capitales)

Né(e) le : ……

Madame, Monsieur,

Dans le cadre de la prise en charge de votre accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique, vous avez récemment bénéficié d'une thrombectomie cérébrale. Cette intervention consiste à extraire le caillot sanguin responsable de l'occlusion artérielle cérébrale. Le caillot sanguin extrait au cours de la thrombectomie dont vous avez bénéficié a été conservé.

Ce prélèvement pourra, sauf opposition de votre part, être utilisée pour la recherche médicale ou scientifique dans le cadre de la maladie pour laquelle vous avez été pris en charge, et ce dans le respect de la confidentialité. Ces échantillons pourront être mis à disposition d'autres équipes de recherche privées ou publiques nationales ou internationales. Dans ces deux cas, aucun examen de vos caractéristiques génétiques ne sera réalisé sans votre consentement écrit.

Cette étude n'a pas modifié et ne modifiera en aucun cas votre prise en charge médicale.

Vous pouvez librement et à tout moment, sans conséquence pour votre traitement, vous opposer à cette utilisation à but de recherche, en vous adressant à :

✉ *Nom du médecin qui délivre l'information*

……

……

☎ ……

Je reconnais avoir reçu l'information le …… par le Dr ……

Signature du patient: ……

« Les données médicales recueillies sur le prélèvement seront réunies sur un fichier informatique permettant leur traitement automatisé dans le cadre des recherches. Vous disposez à cet égard d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition conformément à la loi » auprès du médecin qui vous a délivré cette information.
Conformément à la loi (art. 16-1 et 16-6 du Code civil), ce prélèvement ne pourra être cédé pour un usage commercial ni donner lieu à une rémunération à votre bénéfice.

Pôle d'Imagerie Médicale
Service de Radiologie-Neuroradiologie Diagnostique et Interventionnelle
Chef de service Pr Jean Philippe Cottier
Hôpital BRETONNEAU - 2 Boulevard Tonnellé 37044 TOURS CEDEX 9

Radiologie Générale - Neuroradiologie Diagnostique
Pr J. Ph. Cottier (Secrétariat 02.47.47.38.65)

Radiologie Interventionnelle et Vasculaire
Pr D. Herbreteau (Secrétariat 02.34.37.96.15)

Rendez-vous
Radiologie standard 02.47.47.88.33
Scanner et IRM 02.47.47.37.25

Résultats d'examens
02.47.47.88.35

Rendez-vous et résultats d'examens
02.34.37.96.15 ou 02.47.47.47.25

Information du patient sur la conservation et l'utilisation d'éléments et produits du corps humain prélevés à une fin médicale ou scientifique.

A REMPLIR EN CAS D'OPPOSITION :

Je soussigné(e) Monsieur, Madame …… *(Nom-Prénom en lettres capitales)*
né(e) le……

déclare m'opposer à l'utilisation pour la recherche biomédicale ou scientifique de mes échantillons biologiques prélevés dans le cadre de ma prise en charge médicale le …….. par le Dr ……
dans le service de neuroradiologie interventionnelle du CHRU de Tours.

Date :……..
Signature ……

Certificat à adresser au médecin qui vous a délivré l'information

Annexe 3 : Fiche d'information adressée à chaque patient inclus dans l'étude associée à un formulaire à remplir en cas d'opposition.

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

JANOT Kévin

52 pages –19 figures – 3 tableaux – 3 annexes

Résumé :
Introduction : L'objectif de notre travail était d'étudier le signal IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) de caillots sanguins afin de déterminer s'il était possible d'estimer leurs concentrations en hématies.
Matériel et Méthodes : Dans un premier temps, une étude in vitro analysant le signal IRM de caillots de compositions prédéterminées sur une IRM 3 Tesla a été réalisée. Les caillots étaient fixés dans une gélatine ayant un signal proche de celui du cerveau humain. Pour estimer la concentration en hématies, un ratio d'intensité de signal (RIS) était calculé pour chaque caillot sur plusieurs séquences IRM selon la formule suivante : RIS = signal moyen caillot / signal moyen gélatine. Dans un second temps, les RIS de caillots responsables d'AVC ischémique aigu ont été mesurés sur des IRM cérébrales de patients pris en charge pour thrombectomie cérébrale. Les taux d'hématies obtenus par estimation IRM étaient comparés aux résultats de l'analyse histologique des caillots.
Résultats : Les résultats de l'étude in vitro indiquaient qu'il était possible d'estimer la concentration en hématies des caillots grâce aux RIS mesurés sur les séquences T2FLAIR, SWI et T2EG. La combinaison du signal moyen mesuré sur ces 3 séquences permettait une bonne estimation par comparaison avec l'analyse histologique. Ces résultats ont été confirmés sur l'analyse de 22 IRM cérébrales de patients.
Conclusion : La mesure du signal moyen des caillots responsables d'occlusions intracrâniennes sur les séquences T2GRE, SWI et T2FLAIR permet une bonne estimation de leur concentration en hématies.

Mots clés : imagerie par résonance magnétique (IRM) – thrombus – accident vasculaire cérébral (AVC), thrombectomie mécanique

Jury :
Président du Jury : Professeur Frédéric PATAT
Directeur de thèse : Docteur Ana Paula NARATA
Membres du Jury : Professeur Laurent BRUNEREAU
Professeur Jean Philippe COTTIER
Professeur Denis HERBRETEAU
Docteur Marie GAUDRON

Date de soutenance : vendredi 5 avril 2019